

Aus dem
Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. J.C. Krieg
Klinik für Neurologie, Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Effekt von Zink auf die Olfaktion und Motorik von Patienten mit Morbus Parkinson

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Medizin
(Dr. med.)

dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von
Julika Krug
aus Kassel

Marburg, 2006

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

am

28. September 2006

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch
Referent: Prof. Dr. W.H. Oertel
Koreferent: Prof. Dr. K. Voigt

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	I
1. EINLEITUNG	1
1.1. Morbus Parkinson.....	1
1.1.1. Definition und Epidemiologie	1
1.1.2. Symptomatik.....	2
1.1.3. Ätiologie und Pathogenese	5
1.1.4. Therapie	7
1.2. Das Riechsystem	8
1.2.1. Morphologie und Neurophysiologie.....	8
1.2.2. Riechstörungen	9
1.2.3. Zinkmangel und -substitution.....	10
1.3. Fragestellung	11
2. METHODIK	12
2.1. Studiendesign	12
2.2. Versuchsteilnehmer	13
2.3. Ein- und Ausschlusskriterien.....	13
2.4. Sniffin' Sticks-Riechtest.....	14
2.4.1. Schwellentest	15
2.4.2. Diskriminationstest.....	15
2.4.3. Identifikationstest	16
2.5. Dreidimensionale Bewegungsanalyse	16
2.5.1. Diadochokinese	18
2.5.2. Handtapping	19
2.5.3. Zeigefingertapping.....	19
2.6. Zink-Tally-Test.....	20
2.7. Labor und HNO-ärztliche untersuchung	21
2.8. Statistische Methoden.....	21
3. ERGEBNISSE.....	22
3.1. Demographische Daten der Behandlungsgruppe	22
3.2. Demographische Daten der Kontrollgruppe.....	23
3.3. Sniffin' Sticks-Riechtest.....	24
3.4. UPDRS-Score.....	31

3.5. Zink-Tally-Test.....	34
3.6. Bewegungsanalyse mittels CMS 50	37
3.6.1. Vergleich der Patientengruppen bei Studienbeginn	37
3.6.1.1. Frequenz	38
3.6.1.2. Times	39
3.6.1.3. Peaks.....	40
3.6.1.4. Changes	41
3.6.2. Frequenz	42
3.6.2.1. Kontrollgruppe	42
3.6.2.2. Behandlungsgruppe	43
3.6.3. Times	45
3.6.3.1. Kontrollgruppe	45
3.6.3.2. Behandlungsgruppe	47
3.6.4. Peaks.....	48
3.6.4.1. Kontrollgruppe	48
3.6.4.2. Behandlungsgruppe	50
3.6.5. Changes	51
3.6.5.1. Kontrollgruppe	51
3.6.5.2. Behandlungsgruppe	53
3.7. Verträglichkeit der Zinktherapie / Zinkspiegel unter Therapie	54
4. DISKUSSION	56
4.1. Effekt von Zink auf das Riechvermögen.....	56
4.2. Effekt von Zink auf die Motorik.....	64
5. ZUSAMMENFASSUNG	69
6. LITERATURVERZEICHNIS.....	71
7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	79
8. TABELLENVERZEICHNIS	81
9. ANHANG.....	82
9.1. Stadieneinteilung des M. Parkinson nach Hoehn und Yahr und United Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS II und III)	82
9.2. Aufklärung und Einverständniserklärung.....	86
9.3. Einschluss- und Abschlussbogen.....	91

9.4. Sniffin' Sticks-Testbogen	96
9.5. HNO-Untersuchungsbogen	104
9.6. Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	105
9.7. Danksagung	106
10. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG.....	108
11. LEBENSLAUF.....	109

1. EINLEITUNG

1.1. MORBUS PARKINSON

1.1.1. Definition und Epidemiologie

1817 veröffentlichte James Parkinson eine Monographie mit dem Titel „An Essay on the Shaking Palsy“ („ein Essay über die Schüttellähmung“), in der er an sechs Fällen die noch heute gültigen drei Hauptsymptome der Parkinson-Krankheit beschrieb (Thümler 2002). Zu diesen Hauptsymptomen gehören die Bewegungsarmut, das Zittern und die Steifheit (Akinese, Tremor und Rigor, Poeck und Hacke 1998).

Verantwortlich für das Zustandekommen dieser Symptome beim Morbus Parkinson ist eine fortschreitende Degeneration dopaminerger melaninhaltiger Zellen in der Substantia nigra (Poeck und Hacke 1998). Abzugrenzen von diesem idiopathischen Parkinson-Syndrom sind die sekundären (symptomatischen) Parkinson-Syndrome, deren Ursachen vielfältig sind. So kommen als Ursache bestimmte Pharmaka, dabei v.a. Neuroleptika, aber auch Mangan- oder Kohlenmonoxidvergiftungen, zerebrale Mikro- und Makroangiopathien und entzündliche, traumatische oder tumoröse Prozesse in Frage (Mumenthaler und Mattle 2002). Außerdem kann es im Rahmen von anderen neurodegenerativen Erkrankungen zum Auftreten eines Parkinson-Syndroms kommen: hierzu zählen die Multisystematrophie, die progressive supranukleäre Blickparese und die Lewy-Körperchen-Krankheit (Thümler 2002).

Der Morbus Parkinson ist weltweit verbreitet und eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Allerdings zeigt die Prävalenz starke regionale Schwankungen: So erreichen die Gesamtzahlen der Erkrankten bezogen auf 100.000 Einwohner Werte zwischen 18 (China) und 194 (Sizilien). In Deutschland geht man von einer Prävalenzrate von etwa 160 Erkrankten pro 100.000 Einwohnern aus. Ähnliche Werte gelten auch für Mitteleuropa und Nordamerika, wohingegen im asiatischen Raum, in Afrika und in Südeuropa die Prävalenz deutlich niedriger liegt (Thümler 2002).

Die Inzidenz des Morbus Parkinson wird mit 16 von 100.000 angegeben, woraus sich eine jährliche Rate an Neuerkrankungen in Deutschland von 12.800 Personen ergibt. Die Neuerkrankungsrate steigt mit dem Alter an und fällt nach dem 84. Lebensjahr wieder ab.

Etwa 10% der Patienten erkranken vor dem 40. Lebensjahr, etwa 30% der Patienten vor dem 50. Lebensjahr und etwa 40% erkranken zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Danach fällt die Neuerkrankungsrate auf etwa 20%.

Ob Männer und Frauen gleich häufig betroffen sind, ist noch nicht endgültig geklärt, die meisten Untersuchungen zeigen keine deutliche Bevorzugung eines Geschlechts (Thümler 2002).

1.1.2. Symptomatik

Die typischen Hauptsymptome des Morbus Parkinson bestehen aus Akinese, Rigor und Tremor, wozu im weiteren Verlauf der Erkrankung eine Störung der posturalen Reflexe hinzukommt (Thümler 2002). Die Ausprägung der einzelnen Symptome kann sehr variabel sein, so dass man der Erscheinungsform nach drei Typen unterscheidet: den akinetisch-rigiden Typ, den Tremordominanztyp und den Äquivalenztyp (DGN Leitlinien).

Zu den oben genannten Hauptsymptomen können noch weitere Symptome hinzutreten: somatische Störungen wie Sprech- und Atemstörungen, Störungen des Geruchsinns, vegetative Symptome wie vermehrter Speichelfluss und verstärktes Schwitzen, psychische Symptome wie Verlangsamung des Denkablaufes, Stimmungslabilität und durch die Therapie hervorgerufene Symptome wie medikamentös-induzierte Dyskinesien, Halluzinationen und Psychosen (Mumenthaler 2002).

Im Folgenden sollen nun die vier Kardinalsymptome des Morbus Parkinson näher ausgeführt werden:

Tremor:

Beim Tremor (lat. = Zittern) handelt es sich fast immer um einen anfangs oft einseitigen, im weiteren Krankheitsverlauf meist beidseitigen und auch häufig den Kopf betreffenden, rhythmischen, regelmäßigen, distal betonten Ruhetremor mit einer Frequenz von 4-7/sec und wechselnder Intensität, wobei die Finger dabei Bewegungen ausführen, die an Pillendrehen oder Geldzählen erinnern. Der Tremor nimmt bei Intensionsbewegungen und aktiver Innervation ab oder verschwindet sogar, wohingegen er bei mentaler und psychischer Belastung verstärkt wird (Mumenthaler und Mattle 2002, Thümler 2002).

Bei annähernd der Hälfte der Patienten kommt es unabhängig vom Krankheitsverlauf zu einem Zusammentreffen von Ruhe- und Haltetremor, der dieselbe oder eine höhere Frequenz ($> 1,5/\text{sec}$) aufweisen kann (Thümler 2002).

Die Bedeutung der genauen Abgrenzung des Ruhetremors ist für die Diagnosestellung beim Morbus Parkinson insofern von großer Bedeutung, als dass bei Auftreten eines Ruhetremors zu 90% ein idiopathisches Parkinson-Syndrom vorliegt (Hopf et al. 1999). Differentialdiagnostisch müssen bei einem Tremor unter anderem folgende Ursachen in Betracht gezogen werden: essentielle Tremorformen, zerebellärer, medikamentös bedingter und psychogener Tremor (Thümler 2002).

Störung des Bewegungsablaufes:

Eine allgemeine Verlangsamung von Bewegungsabläufen bezeichnet man als Bradykinese, wohingegen der Begriff Akinese (griech.: a = nicht, kinein = bewegen) die Unfähigkeit oder die Verlangsamung einer Bewegungsinitiierung beschreibt, bei der es zu einer Abnahme von Spontanbewegungen kommt. Beide Begriffe werden im Zusammenhang mit dem Parkinson-Syndrom meist synonym verwendet (Hopf et al. 1999).

Die Patienten beklagen einen Verlust ihrer feinmotorischen Fähigkeiten, z.B. beim Schreiben, Knöpfen oder bei handwerklichen Tätigkeiten, wobei dieser Verlust zu Beginn fast immer einseitig auftritt. Das Schriftbild verändert sich in typischer Weise, indem das Geschriebene zum Satzende hin kleiner wird und allgemein zitterig und verwackelt ist (Thümler 2002, Oertel und Schulz 2003).

Weitere Zeichen der Akinese sind das verminderte Mitschwingen eines Armes, Schwierigkeiten beim Drehen auf der Stelle, ein kleinschrittiger Trippelgang und das sogenannte Freezing, bei dem das Gehen plötzlich „einfriert“ und der Fuß am Boden zu „kleben“ scheint (Hopf 1999, Oertel und Schulz 2003).

Für die Außenwelt auffällig ist die starre Mimik (Hypomimie) der Patienten, die oft fälschlicherweise als Teilnahmslosigkeit oder als Leistungseinbuße interpretiert wird. Verstärkt wird dieser wächserne Gesichtsausdruck durch einen seltenen Lidschlag ($< 5/\text{min}$) und den oft offen stehenden Mund mit vermehrtem Speichelfluss. Im weiteren Verlauf der Krankheit kann es dahingehend zu einer Veränderung des Sprechens kommen, dass die Stimme rauher, leiser und monoton klingt (Hypophonie) und im weiteren Verlauf eine verwaschene und schwer verständliche Sprache hinzukommt (Dysarthrie) (Thümler 2002).

Rigor:

Mit Rigor (lat. Starre, Steifheit) bezeichnet man eine Tonuserhöhung von agonistischen und antagonistischen Muskeln. Zu Beginn der Erkrankung fällt die richtige Diagnosestellung oft schwer, weil der Patient unspezifische Symptome aufweist, welche als orthopädische oder rheumatische Erkrankung eingeschätzt werden können (Oertel und Schulz 2003).

Durch das Überwiegen bestimmter Muskelgruppen kommt es zu der typischen vornübergebeugten, greisenhaften Haltung des Patienten. Im Liegen macht sich ein ausgeprägter Nackenrigor dadurch bemerkbar, dass der Kopf des Patienten nicht auf der Unterlage liegt (Hopf et al. 1999).

Bei der Prüfung der passiven Beweglichkeit der Gelenke kann man häufig einen zähen Widerstand spüren, der oft ruckweise unterbrochen wird. Man spricht dann vom sogenannten Zahnradphänomen, das durch stufenweise Änderung der Muskelspannung und noch häufiger durch einen unterschwelligem Tremor hervorgerufen wird (Thümler 2002).

Störung der posturalen Reflexe:

Dabei handelt es sich um den Verlust der Fähigkeit, nach passiven Stößen gegen den Körper (Pulsionen) das Gleichgewicht zu halten. Die Folge davon ist ein Sturz des Patienten. Ursache dieser Instabilität ist eine Störung der Stellreflexe, die meist erst in einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium auftritt. Je nach Neigung des Fallens unterscheidet man zwischen Retropulsion (nach hinten), Lateropulsion (zur Seite) und Propulsion (nach vorne). Es kann aber auch unabhängig von äußeren Einwirkungen zu Pulsionen während des Gehens oder beim Start auftreten. Dieses Propulsionsphänomen wird auch als Festination (lat. festinare = sich beeilen) bezeichnet.

Im sogenannten Zugtest, bei dem der vorgewarnte Patient vom Untersuchenden an den Schultern nach vorne bzw. nach hinten gezogen wird, benötigt der Gesunde im Vergleich zum Erkrankten nur ein bis zwei Ausfallschritte zur Wiedererlangung der Balance (Hopf et al. 1999, Thümler 2002).

Nach den sogenannten „brain-bank“ Kriterien (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank) ist zur Diagnosestellung neben der Akinese das Vorliegen mindestens eines weiteren der folgenden Symptome notwendig:

- Ruhetremor *oder*

- Rigor *oder*
- Posturale Instabilität

Unterstützende Kriterien sind:

- Deutliche Dopa-Sensitivität (Besserung um mindestens ein Drittel auf der motorischen Skala des UPDRS beim L-Dopa-Test)
- Seitenbetonung der Symptome
- Unkomplizierter Verlauf über mindestens fünf Jahre (Thümler 2002)

1.1.3. Ätiologie und Pathogenese

Charakterisiert wird der Morbus Parkinson durch eine Degeneration melaninhaltiger dopaminerger Neurone in der Pars compacta der Substantia nigra, deren Depigmentierung im fortgeschrittenen Stadium schon makroskopisch sichtbar ist (Hopf et al. 1999). Außerdem sind unter anderem -wenn auch in geringerem Ausmaß- noradrenerge Neurone im Locus coeruleus, cholinerge Neurone im Nucleus basalis Meynert und Neurone im dorsalen Vaguskern betroffen (Thümler 2002). In den degenerierenden Nigrazellen finden sich eosinophile, zytoplasmatische Einschlusskörperchen, die sogenannten Lewy-Körperchen. Gemeinsam mit einem Verlust von mindestens 60% der melaninhaltigen Zellen der Substantia nigra bilden sie das wichtigste Kriterium der pathologischen Diagnose des Morbus Parkinson (Hopf et al. 1999).

Das Striatum als Eingangsstation der Basalganglien ist mit dem Globus pallidus internus als Ausgangsstation über einen direkten und einen indirekten Weg verbunden. Die direkte Verbindung übt einen hemmenden Einfluss auf den Globus pallidus internus aus, was eine reduzierte Hemmung der thalamokortikalen Erregungsweiterleitung zum Großhirn zur Folge hat. Es kommt also zur vermehrten Weiterleitung von Aktionspotenzialen und zur Erregung des motorischen Kortex.

Die indirekte Verbindung über den Globus pallidus externus und den Nucleus subthalamicus aktiviert den Globus pallidus internus, was wiederum zu einer Hemmung der thalamokortikalen Bahnen führt. Die Aktionspotenziale werden nicht weitergeleitet. Der Neurotransmitter Dopamin aktiviert die direkte Verbindung und hemmt die indirekte Verbindung.

Beim Morbus Parkinson kommt es nun zu einem Mangel an Dopamin, wodurch zum einen über den direkten Weg die Hemmung des Globus pallidus internus wegfällt, was zu einer vermehrten Hemmung der thalamokortikalen Bahnen führt. Zum anderen entfällt die Hemmung des indirekten Weges, wodurch es zu einer Aktivierung des Globus pallidus internus und folglich zu einer Hemmung der Bahnen vom Thalamus zum Kortex kommt.

Das Ergebnis dieses gestörten Regelkreises ist eine reduzierte Bewegungsfähigkeit, die Brady- oder Akinese.

Die Ursache für den Tremor und den Rigor ist möglicherweise eine Aktivitätssteigerung von Interneuronen im Striatum, die Acetylcholin als Transmitter verwenden. Aufgrund des Dopaminmangels kommt es zu einem konsekutiven Anstieg der Aktivität dieser Interneurone.

Des Weiteren kommt es aufgrund des Dopaminmangels zu einer Überaktivität von glutamatergen Neuronen, die eine Hemmung des Thalamus nach sich zieht (Thümler 2002).

Die genaue Ätiologie des Morbus Parkinson ist bis heute nicht eindeutig geklärt, genetische Faktoren spielen jedoch eine Rolle. Dabei wurden auf verschiedenen Chromosomen Gendefekte entdeckt, z.B. auf dem Chromosom 4, dessen Gen mit PARK1 bezeichnet wird und dessen Genprodukt, das alpha-Synuklein, ein Hauptbestandteil der oben genannten Lewy-Körperchen ist. Später wurde dann auf dem Chromosom 6 ein weiterer Gendefekt lokalisiert, das entsprechende Gen nannten die Entdecker PARK2. Bei Patienten mit diesem Gendefekt werden keine Lewy-Körperchen in der degenerierten Substantia nigra gefunden.

Mittlerweile sind eine Reihe von Krankheitsgenen -meist unbekannter Funktion- bei familiären Parkinson-Patienten entdeckt worden (PARK1-PARK11).

Im Tierversuch ließ sich ein Parkinson-Syndrom durch die Verabreichung von MPTP (Methyl-Phenyl-Tetrahydropyridin) hervorrufen. Diese Erkenntnisse führten zu einer verstärkten Suche nach Umweltfaktoren, die ursächlich mit dem Morbus Parkinson in Verbindung gebracht werden sollten. Allerdings konnte diese Theorie durch epidemiologische Studien bis auf Einzelfälle nicht eindeutig bestätigt werden (Hopf et al. 1999).

Allen Modellen liegt die oxidative Stresshypothese zugrunde. Demnach kommt es bei Parkinson-Patienten zu einer vermehrten Bildung sogenannter freier Radikale, die mit

den Zellmembranen derart reagieren können, dass diese den Kalziumeinstrom nicht mehr regulieren können. Daran schliesst sich der Untergang der betroffenen Zellen an. Unterstützt wird diese Hypothese durch die erniedrigte Konzentration von Glutathion, einem wichtigen Radikalfänger, einer Verminderung von Komplex I der Atmungskette und einer erhöhten Konzentration von Superoxidismutase (SOD), die Superoxidradikale in Wasserstoffperoxid umwandelt. Dabei muss der oxidative Stress nicht ursächlich sein, sondern ist möglicherweise nur einer von pathogenetisch in den Zelltod mündenden Schritten (Thümler 2002, Oertel und Schulz 2003).

1.1.4. Therapie

Die Therapie des Morbus Parkinson ist primär pharmakologisch ausgerichtet. Dabei gilt es zum einen, den endogenen Dopaminmangel durch exogene Zufuhr auszugleichen, z.B. durch L-Dopa in Kombination mit einem Decarboxylasehemmer oder durch einen Dopaminagonisten wie Bromocriptin. Zum anderen gibt es Medikamente, deren Wirkungsweise beim Morbus Parkinson nicht endgültig geklärt ist, wie z.B. Amantadin. Kombiniert werden können diese Medikamente untereinander oder aber auch mit Anticholinergika oder Monoaminoxidase-B-Hemmern, um eine Wirkungsverstärkung zu erzielen (Poeck und Hacke 1998).

Im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung kommt es relativ häufig zu Komplikationen bzw. Nebenwirkungen: dabei treten vor allem Dyskinesien, Wirkungsfluktuationen und Halluzinationen auf (Mumenthaler 2002).

Die Probleme bei der Behandlung fortgeschrittener Krankheitsstadien führten zu der Suche nach möglichen anderen, z.B. operativen, Therapieoptionen. Dabei stehen heute verschiedene Methoden zur Verfügung: zum einen die stereotaktische Thermokoagulation des Thalamus und des Pallidums, zum anderen die Hochfrequenzstimulation des Thalamus, des Globus pallidus internus und des Nucleus subthalamicus, welcher aufgrund des breitesten Wirkungsspektrums bevorzugt zur Behandlung gewählt wird (Thümler 2002).

1.2. DAS RIECHSYSTEM

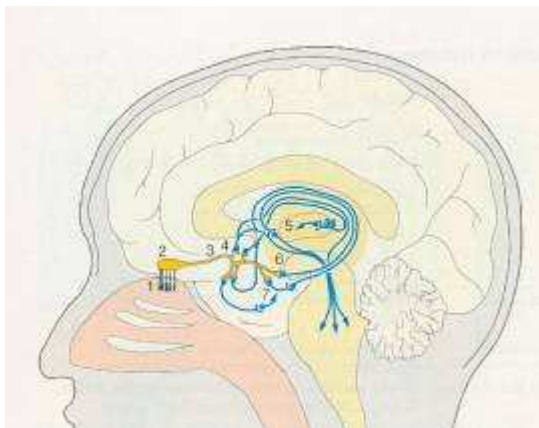
1.2.1. Morphologie und Neurophysiologie

Das Geruchsorgan, die Regio olfactoria, nimmt beim Menschen ein Areal von etwa 5 cm² der Nasenschleimhaut ein (Rauber et al. 1987) und besteht aus drei Zelltypen: den eigentlichen Riechzellen, den Stützzellen und den Basalzellen.

Die etwa 30 Millionen Riechzellen haben eine durchschnittliche Lebensdauer von ca. einem Monat und werden durch Ausdifferenzierung von Basalzellen erneuert.

An ihrem apikalen Ende treten Riechzellen über Zilien mit der Aussenwelt in Kontakt und ziehen an ihrem basalen Ende über lange Axone direkt zum Gehirn. Diese gebündelten Axone bilden den Nervus olfactorius, der zum Bulbus olfactorius, dem primären Riechzentrum, zieht. Dort kommt es zu einer konvergierenden Verschaltung, indem mehr als 1.000 Neurone auf eine Mitralzelle projizieren. Auch kleinere Nervenfasern des Bulbus nehmen an dieser Verschaltung teil. Der oberflächliche Anteil dieser Nervenzellen reagiert positiv auf Tyrosinhydroxylase, was anzeigt, dass sie Dopamin als Neurotransmitter nutzen (Liberini et al. 2000). Die Axone der etwa 30.000 Mitralzellen, deren Transmitter vermutlich Glutamat oder Aspartat ist, formen nun den Tractus olfactorius. Ein Teil dieses Tractus olfactorius zieht zu den olfaktorischen Projektionszentren des Kortex (Trigonum olfactorium, Substantia perforata anterior, Area subcallosa, Area paraterminalis), den sekundären Riechzentren. Die weitere Riechbahn verläuft vor allem über die mediale Hemisphärenwand zur Hippocampusformation, die als tertiäres Riechzentrum bezeichnet wird (Berghaus et al. 1996, Schmidt und Thews 1997).

Abbildung 1: Das Riechsystem mit seinen primären und sekundären Bahnen zu anderen Hirnregionen



1. Riechsinneszellen
2. Bulbus olfactorius
3. Tractus olfactorius
4. Riechhirn
5. Thalamus
6. Hypothalamus
7. Mandelkern

Abb. aus: Dudel, Menzel, Schmidt
(1996)

Kommt es zum Kontakt eines Duftstoffes mit Riechzellen, so wird über die Bindung des Duftstoffes an einen spezifischen Rezeptor ein G-Protein aktiviert. Dieses wiederum führt zur Aktivierung der Adenylatzyklase, woraufhin die Konzentration von cAMP in der Zelle ansteigt. Konsekutiv kommt es zur Öffnung unspezifischer Kationenkanäle in der Membran. Die in die Zelle strömenden Kationen bewirken eine Depolarisation, es kommt zum sogenannten Rezeptorpotenzial der Zelle. Dieses Rezeptorpotenzial wiederum bewirkt eine Erhöhung der Aktionspotenzialfrequenz und damit eine Erregungsweiterleitung zu übergeordneten Zentren (Schmidt und Thews 1997).

1.2.2. Riechstörungen

Die Erkennung eines Riechstoffes im Bereich der normalen Riechschwelle bezeichnet man als Normosmie. Davon abweichend unterscheidet man zwischen qualitativer und quantitativer Dysosmie.

Zur quantitativen Dysosmie zählen die Anosmie (völliges Fehlen des Riechvermögens), die Hyposmie (vermindertes Riechvermögen) und die Hyperosmie (gesteigertes Riechvermögen).

Qualitative Dysosmien setzen sich zusammen aus Parosmie (Empfindung eines Geruchs, von dem der Betroffene weiß, dass er nicht vorhanden ist), Pseudoosmie (Geruchsillusion mit phantasievoller Umdeutung eines tatsächlichen Geruchs), Phantosmie (Geruchshalluzination mit objektivem Geruchseindruck ohne Geruchsreiz) und Agnosmie (Unfähigkeit, einen Geruch wiederzuerkennen) (Naumann und Scherer 1998).

Ursächlich kommen bei dem Symptom der Riechstörung folgende Mechanismen in Frage:

- Nasenatmungsbehinderungen und verlegende Prozesse im Naseninneren (hohe Septumdeviation, Polyposis nasi, Tumoren)
- Veränderungen der Schleimhaut (Schädigung durch chemische und pharmakologische Noxen, endokrine Störungen wie Diabetes mellitus und Cushing-Syndrom (Naumann und Scherer 1998), akuter Zinkmangel (Henkin et al. 1975))

- Traumen (Nasenbeintrümmerfraktur, frontobasale Frakturen, Abscherung der Fila olfactoria)
- Zentralnervöse Prozesse im Bereich der Riechbahn (Kontusion, Abszeß, Meningitis, Tumoren (Naumann und Scherer 1998))
- Morbus Parkinson (Doty et al. 1988) und andere neurodegenerative Erkrankungen.

1.2.3. Zinkmangel und -substitution

Zinkmangel kann verantwortlich sein für Geruchsstörungen, wenn auch der genaue Pathomechanismus unklar ist. Man geht davon aus, dass Zink eine wichtige Rolle für die Regeneration von Rezeptorzellen spielt (Aiba et al. 1998). Liegt also bei einem Patienten eine Riechstörung aufgrund eines Zinkmangels vor, so besteht die Möglichkeit, die Riechstörung mit exogener Zinkzufuhr über zwei bis vier Monate zu therapieren. Bei normalem Zinkspiegel ist diese Therapie jedoch wirkungslos (Henkin et al. 1981).

1.3. FRAGESTELLUNG

Die Ursache der Hyposmie bei Parkinson-Patienten ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Da diese Patienten einen funktionellen Zinkmangel bzw. erniedrigte Zinkspiegel im Liquor aufweisen (Jiminez-Jiminez et al., 1998; Forsleff et al. 1999), besteht die Möglichkeit, dass diese Hyposmie im Zusammenhang mit einer Störung des Zinkmetabolismus entsteht.

Hauptfragestellung in der vorliegenden Studie war, ob sich die bei Parkinson-Patienten auftretende Hyposmie durch eine exogene Zufuhr von Zink in Form von Brausetabletten zu je 25 mg/d möglicherweise verbessern lässt. Als möglicher Nebeneffekt wurde die Wirkung der Zinksubstitution auf die Motorik untersucht.

2. METHODIK

2.1. STUDIENDESIGN

Es handelte sich um eine offene, kontrollierte und randomisierte Therapiestudie, die als Pilotstudie entwickelt wurde.

Insgesamt wurden die folgenden Untersuchungen durchgeführt:

- Zeitpunkt 0:**
1. Studieneinschluss mit Einstufung in H&Y-Stadium, UPDRS II und III, Riechtest und HNO-ärztlicher Eingangsuntersuchung
 2. Computergestützte dreidimensionale Bewegungsanalyse
 3. Bestimmung des Zink- und des Kupferspiegels und Zink-Tally-Test
- Zeitpunkt 1 (3 Monate):**
1. UPDRS II und III und Riechtest
 2. Computergestützte dreidimensionale Bewegungsanalyse
 3. Bestimmung des Zink- und des Kupferspiegels und Zink-Tally-Test

Während der 3 monatigen Studienphase sollte versucht werden, die Antiparkinson-Medikation konstant zu halten. Wurden dennoch Änderungen der Medikation erforderlich, so wurden diese entsprechend dokumentiert. Zudem wurden eventuelle Nebenwirkungen der Therapie anamnestisch erfaßt und die Compliance der Patienten hinsichtlich der Einnahme des Studienpräparates überprüft.

Definition der Zielkriterien:

Da es sich um eine Pilotstudie handelte, wurde kein spezifisches Haupt-Zielkriterium für eine etwaige Hypothesenprüfung definiert. Zielkriterien waren die Unterschiede im Identifikations- und Diskriminationsvermögen von Geruchsstoffen sowie die Riechschwelle vor und nach Therapie beurteilt mit Hilfe der Sniffin' Sticks-Riechstifte. Das Ausmaß der Parkinson-Symptomatik (UPDRS II und III), die maximale Geschwindigkeit, die Zeit bis zum Erreichen der Maximalgeschwindigkeit, die Frequenz und die Häufigkeit von Geschwindigkeitswechseln innerhalb von repetitiven Bewegungen (computergestützte Bewegungsanalyse) und die Bestimmung des Zink-

und des Kupferspiegels im Serum und des funktionellen Zinkstatus durch den Zink-Tally-Test stellten weitere Zielkriterien dar.

2.2. VERSUCHSTEILNEHMER

17 Patienten wurden für diese Studie rekrutiert. Da eine Patientin in der Kontrollgruppe nach der Einschlussuntersuchung wieder ausschied, konnten Daten von insgesamt 16 Patienten mit Morbus Parkinson ausgewertet werden (sieben in der Kontrollgruppe, neun in der Behandlungsgruppe). Unter den Patienten befanden sich zwölf Männer und vier Frauen, die über die Parkinson-Sprechstunde der Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg rekrutiert wurden.

Nach Aufklärung über Inhalt und Vorgehen bezüglich der Untersuchungen gaben alle Patienten ihr schriftliches Einverständnis zum Einschluss in die Studie. Des Weiteren wurden sie darüber informiert, dass sie jederzeit ohne Angaben von Gründen die Teilnahme an der Studie abbrechen konnten. Da es sich um eine Untersucher-initiierte Studie handelte, wurde eine Randomisierung in die Behandlungsgruppe lediglich durch Münzwurf vorgenommen.

Für die Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission Marburg vor.

2.3. EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN

In die Studie wurden Patienten mit Morbus Parkinson im Hoehn- und Yahr-Stadium 1 bis 3, die älter als 55 Jahre waren und im motorischen Teil des UPDRS (Teil III) einen Punktwert < 40 erreichten, eingeschlossen. In der anschliessenden Riechtestung mussten mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt sein: Identifikation beidseits < 11 , Diskrimination rechts < 8 , Riechschwelle rechts < 5 (siehe 2.4 Sniffin' Sticks Riechtest). Des Weiteren sollte der Body mass index einen Wert zwischen 16 und 40 kg/m^2 erreichen. Ausserdem musste der Patient in der Lage sein, der Studie zu folgen, und schriftlich sein Einverständnis erklären. Zum Ausschluss einer HNO-ärztlichen Ursache der Riechstörung musste die Untersuchung in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde unauffällig sein.

Ausgeschlossen wurden Patienten, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten oder an einem nicht idiopathischen Parkinson-Syndrom litten. Weitere Ausschlusskriterien waren kognitive Beeinträchtigungen, schwerwiegende Vorerkrankungen (gastrointestinale Ulcera, Pankreatitis, M.Crohn, Colitis ulcerosa, HIV, Diabetes mellitus), Störungen des Kupferstoffwechsels, Geruchsstörungen anderer Genese (Z.n. Infektion des oberen Respirationstrakts, Z.n. schwerem Schädel-Hirn-Trauma, akute Obstruktion der oberen Nasenwege oder andere Krankheiten), allergische Diathese oder die Unfähigkeit, die Medikation konstant zu halten (Hawkes et al. 1997).

Bereits in die Studie eingeschlossene Patienten, bei denen im Verlauf des Untersuchungszeitraumes eine der o.g. Erkrankungen auftrat oder die das Untersuchungsintervall von 3 Monaten überschritten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

2.4. SNIFFIN' STICKS-RIECHTEST

Der bei den Patienten durchgeführte Sniffin' Sticks-Riechtest (Firma Burghart Medizintechnik, Wedel) bestand aus drei Subtests. Es wurden mit Hilfe von Duftstiften die Riechschwelle, das Diskriminationsvermögen und das Identifikationsvermögen bestimmt.

Abbildung 2: Sniffin' Sticks Riechtest



Vor Beginn des Riechtests wurden die Patienten um eine Selbsteinschätzung des Riechvermögens hinsichtlich einer möglichen Veränderung (verbessert, verschlechtert, gleich) und hinsichtlich der absoluten Riechfähigkeit (über-/unterdurchschnittlich, durchschnittlich, keine Riechfähigkeit) gebeten.

Am Anfang der Untersuchung, die in einem ruhigen und gut belüfteten Raum durchgeführt wurde, wurde der Patient aufgefordert, sich die Nase zu putzen. Anschließend wurden ihm die Augen verbunden, damit die farbig kodierten Stifte nicht erkannt werden konnten. Mindestens 15 Minuten vor Testbeginn sollte der Patient

nichts anderes als Wasser zu sich nehmen, um eine Verfälschung des Geruchseindrucks zu vermeiden.

Die Subtests 1 und 2 (Rieschwelle und Diskrimination) wurden seitengetrennt durchgeführt. Dazu war es notwendig, dass der Patient das nicht zu testende Nasenloch mit einer Fingerbeere fest verschließt. Die Identifikation (Subtest 3) wurde mit beiden Nasenlöchern gleichzeitig getestet.

Die einzelnen Stifte der Tests wurden den Patienten -zum Teil im Triplet- für je etwa drei Sekunden im Abstand von 1 cm unter das zu testende Nasenloch gehalten, der zeitliche Abstand zur Präsentation des nächsten Triplets betrug zwischen 20 und 30 Sekunden. Es erfolgte keine Rückmeldung über die Antwort des Patienten.

2.4.1. Schwellentest

Die Stifte dieses Tests waren in Triplets angeordnet, d.h. zwei Stifte waren mit einem geruchsfreien Lösungsmittel versetzt, und einer roch nach n-Butanol (in 16 aufsteigenden Konzentrationen, Verdünnungsstufe 1:2, maximale Konzentration 4 %).

Zunächst wurde dem Patienten der Stift mit der höchsten Konzentration an n-Butanol angeboten (4%), um ihn mit dem Geruch vertraut zu machen.

Bei der eigentlichen Testung musste der Patient aus dem angebotenen Triplet den Stift herausfinden, der n-Butanol enthält. War die Antwort falsch, wählte man die nächst höhere Konzentration. Bei zwei aufeinanderfolgenden korrekten Antworten wählte man die nächst niedrigere Konzentration bis die Antwort wieder falsch wurde. Die einzelnen Konzentrationen an den Wendepunkten wurden in einem Diagramm markiert. Bei sieben durchlaufenen Wendepunkten war die Testung beendet. Den Schwellenwert erhielt man dann, indem der Mittelwert der letzten vier Wendepunkte errechnet wurde.

2.4.2. Diskriminationstest

Bei diesem Test waren die Stifte ebenfalls in Triplets angeordnet, aber alle drei enthielten einen Geruchsstoff. Zwei der Stifte rochen gleich, während ein Stift einen anderen Geruchsstoff enthielt, den es für den Patienten herauszufinden galt. Diese Untersuchung beinhaltete 16 Triplets mit jeweils unterschiedlichen Geruchsstoffen.

Der Punktwert der Diskriminationsprüfung ergab sich aus der Summe der richtigen Antworten.

2.4.3. Identifikationstest

Für diese Untersuchung wurden dem Patienten nacheinander im Abstand von etwa 30 Sekunden 16 Stifte mit Duftstoffen aus dem Haushalt in überschwelliger Konzentration angeboten (Orange, Schuhleder, Zimt, Pfefferminz, Banane, Zitrone, Lakritz, Terpentin, Knoblauch, Kaffee, Apfel, Gewürznelke, Ananas, Rose, Anis, Fisch). Der Patient erhielt zusätzlich eine Liste mit je vier verschiedenen Lösungsmöglichkeiten pro Duftstoff, aus denen er eine Lösung auswählen musste („forced choice“).

Das Ergebnis der Identifikationsprüfung ergab sich auch hier aus der Summe der richtigen Antworten (Daum et al. 2000, Kobal et al. 2000, Sniffin' Sticks Bedienungsanleitung).

2.5. DREIDIMENSIONALE BEWEGUNGSANALYSE

Zur Testung der motorischen Fähigkeiten der Patienten wurden vier Bewegungen mittels des Bewegungsmesssystems CMS 50 (Firma Zebris Medizintechnik, Isny) untersucht. Bei diesem System handelt es sich um eine computergestützte Ultraschall-Messeinheit, mit deren Hilfe Bewegungen bzw. ihre Geschwindigkeit, Frequenz, Amplitude und Regelmässigkeit dargestellt werden können.

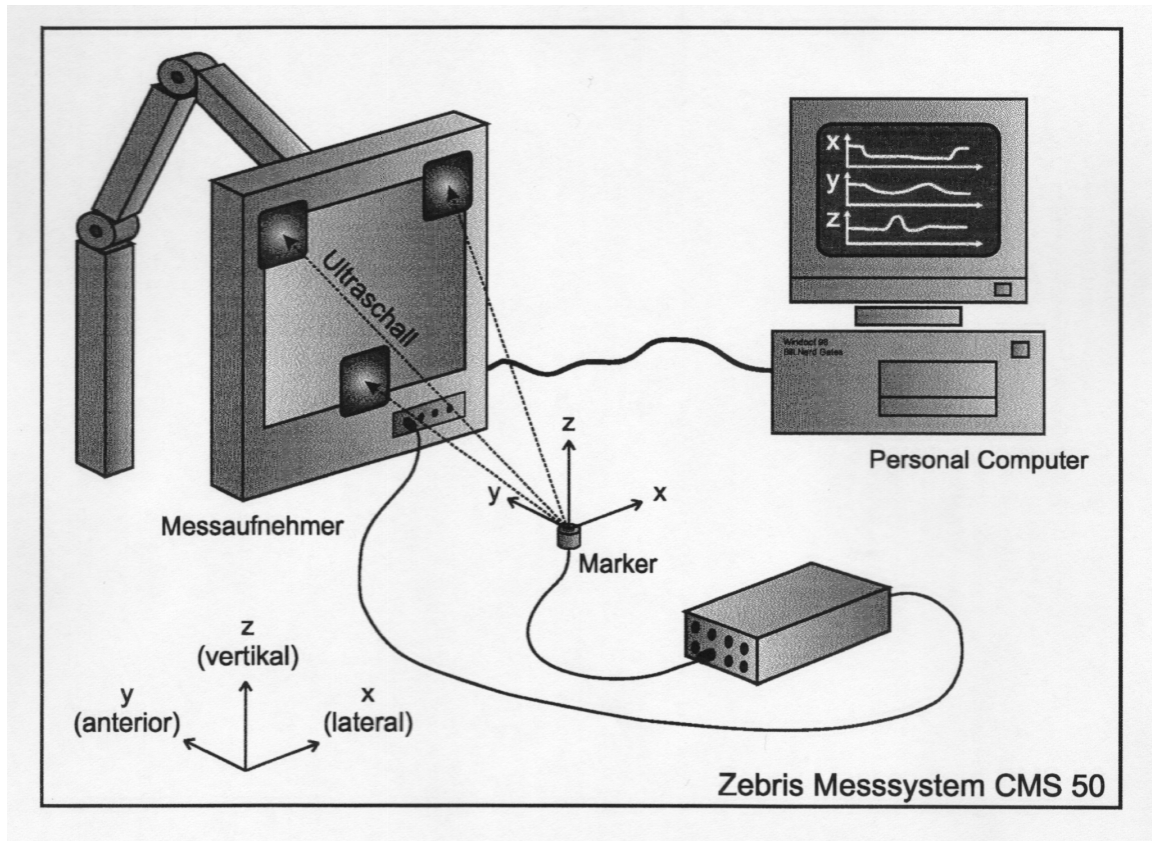
Bei dieser Untersuchung wurden den Patienten zwei bis drei kleine (bzgl. Durchmesser x Höhe 10 x 8 mm messende und 3 g schwere) Ultraschallsender mit doppelseitigem Klebeband an bestimmte Positionen der Hand und des Unterarmes aufgeklebt (s. Kap. 2.5.2. und 2.5.3.). Diese sandten nun mit einer Frequenz von 66 Hz ihre Impulse zu drei Empfängermikrophonen, die fest in einen Messaufnehmer (mit einer Grösse von 40 x 40 x 5 cm) installiert waren (Hermsdörfer et al. 1999).

Alle 16,6 ms (bei 66 Hz) wurden die Koordinaten im Raum für jeden Marker berechnet und im angeschlossenen PC gespeichert (Hermsdörfer 2002).

Über diesen Computer konnten mit Hilfe einer speziellen Software (3DA) über die Differenz der Laufzeiten der einzelnen Impulse die Orte der Sender im Raum berechnet

werden. Eingetragen in ein Koordinatensystem (x-Achse: horizontal zur Seite, y-Achse: horizontal nach vorne, z-Achse: vertikal nach oben) dienten diese Ortskoordinaten als Grundlage für die Analyse des Bewegungsablaufes. Berechnet wurden Weglängen, Winkel und mathematische Ableitungen, aus denen Geschwindigkeiten und entsprechende Beschleunigungen resultierten (Hermsdörfer 2002, Blankenfeld 2002).

Abbildung 3: CMS-System zur Analyse von Bewegungen im dreidimensionalen Raum (aus: Blankenfeld 2002)



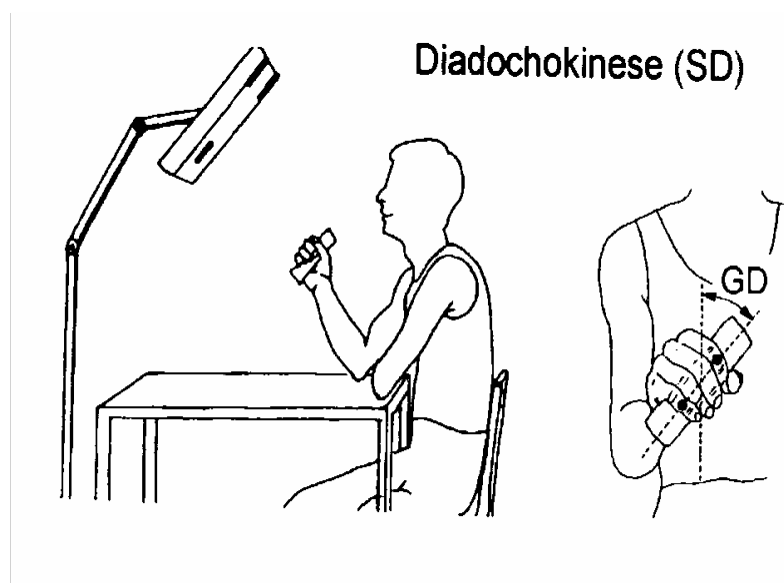
Aufgezeichnet wurden auf beiden Körperseiten folgende Bewegungen: Diadochokinese, Handtapping und Fingertapping des Zeigefingers. Jede Bewegung wurde in drei Sätzen acht bis zehnmal wiederholt und aufgezeichnet. Dabei wurden die Patienten angewiesen, die Bewegungen so schnell wie möglich auszuführen. Vor Beginn der Aufzeichnung der Bewegungen demonstrierte der Untersucher die jeweiligen Bewegungsabläufe und gab den Patienten Gelegenheit, diese zu üben. Die Übungsdurchgänge dauerten allerdings nur wenige Sekunden, um Ermüdungserscheinungen und einen möglichen Trainingseffekt zu vermeiden (Hermsdörfer 2002).

2.5.1. Diadochokinese

Der Patient wurde aufgefordert, eine bequeme Sitzhaltung an einem Tisch einzunehmen und den Ellenbogen der zu testenden Seite 90° zu beugen und auf eine Tischplatte aufzustützen. Der Messaufnehmer mit den drei Mikrofonen befand sich dem Probanden gegenüber um 45° aus der Frontalebene geneigt. Der Abstand zwischen dem Messaufnehmer und der Tischplatte sollte etwa 80 cm betragen (Hermsdörfer 2002).

Ein Sender wurde auf die Mittelphalanx des Zeigefingers, ein weiterer Sender an der gleichen Position des Kleinfingers aufgeklebt (siehe Abbildung 4). Um sicher zu gehen, dass beide Sender auf die Empfängermikrophone ausgerichtet waren, wurde den Patienten eine Plastikrolle in die Faust gegeben, um eine möglichst exakte Pronations-Supinations-Bewegung zu gewährleisten (Hermsdörfer et al. 1999). Zur Testung sollten die Patienten nun möglichst schnelle Pro- und Supinationsbewegungen im Handgelenk ausführen, deren Amplitude nicht weniger als 60° betragen sollte (Hermsdörfer 2002).

Abbildung 4: Diadochokinese - Messanordnung, Markerposition und Pro- und Supinationswinkel GD (aus: Hermsdörfer 2002)



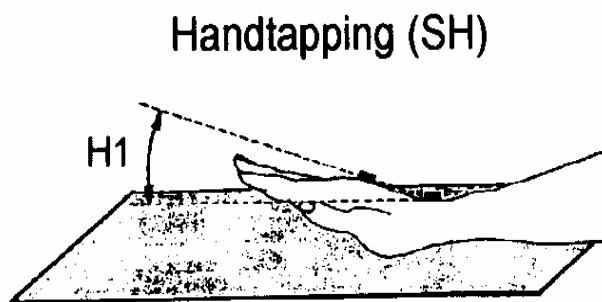
2.5.2. Handtapping

Für diese Untersuchung wurde der Patient angewiesen, den betreffenden Arm auf den Tisch zu legen und eine Plantarflexion-Dorsalextensions-Bewegung im Handgelenk auszuführen. Die Sender wurden auf das Endglied des Zeigefingers, proximal des Metacarpophalangealgelenks II und in Höhe des Processus styloideus radii mit doppelseitigem Klebeband auf der Haut befestigt (siehe Abbildung 5).

Der Patient wurde aufgefordert, mittels möglichst schneller Flexions- und Extensionsbewegungen mit der Hand auf den Tisch zu klopfen. Dabei sollte der Unterarm nicht bewegt und die Finger um mindestens vier cm von der Tischplatte abgehoben werden (Hermsdörfer 2002).

Abbildung 5: Tappingbewegungen der Hand

Messanordnung, Markerposition (es fehlt der Marker über dem Zeigefinger, vgl. auch Abb. 6) und Tappingwinkel H1 (aus: Hermsdörfer 2002)

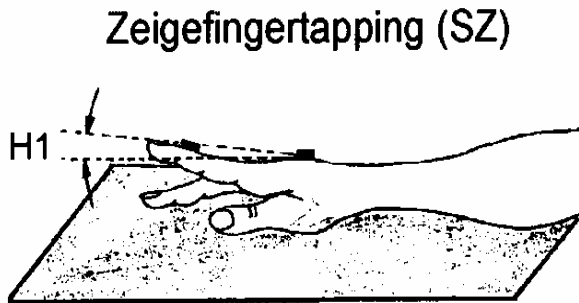


2.5.3. Zeigefingertapping

Das Zeigefingertapping erfolgte im Metacarpophalangealgelenk, wobei die übrigen Finger auf der Tischplatte liegen bleiben sollten. Die Fingerspitze sollte bei dieser Untersuchung um mindestens zwei cm vom Tisch angehoben werden. Die Ultraschallsender befanden sich an identischer Position wie beim Handtapping (Hermsdörfer 2002).

Abbildung 6: Tappingbewegungen des Zeigefingers

Messanordnung, Markerposition (es fehlt der Marker über dem Processus styloideus radii, vgl. auch Abb. 5) und Tappingwinkel H1 (aus: Hermsdörfer 2002)

**2.6. ZINK-TALLY-TEST**

Um bei den teilnehmenden Patienten einen möglicherweise vorhandenen funktionellen Zinkmangel festzustellen, wurde der Zink-Tally-Test durchgeführt. Dieser hat den Vorteil, nicht-invasiv, kostengünstig und reproduzierbar zu sein.

Der Test basiert auf der Tatsache, dass der Geschmackssinn unter anderem abhängig ist von Gustin, einem Enzym, das im Speichel enthalten ist. Dieses Enzym wiederum ist zinkabhängig und hilft, metallischen Geschmack zu differenzieren. Ist die Konzentration an Zink und folglich an Gustin erniedrigt, so fällt es schwer oder ist es unmöglich, metallischen Geschmack zu erkennen.

Der Zink-Tally-Test besteht aus einer 0,1%igen Lösung von Zink-Sulfat ($\text{ZnSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$). Die Patienten wurden aufgefordert, nachdem sie eine Stunde zuvor nichts gegessen und getrunken und nicht geraucht hatten, zehn ml dieser Lösung etwa 30 sec im Mund zu behalten und sie anschliessend auszuspucken (Forsleff et al. 1999). Daraufhin wurde den Patienten eine Skala von eins bis vier vorgelegt, aus der sie einen Wert auswählen sollten, der am ehesten dem Geschmack entsprach: 1 = kein metallischer Geschmack, 2 = Geschmack nicht direkt metallisch, 3 = eindeutig metallischer Geschmack, 4 = starker eindrucklicher metallischer Geschmack.

Ein Wert von eins entspricht einem deutlichen Zinkmangel, zwei und drei sind relative Mangelerscheinungen und vier zeigt einen suffizienten Zinkspiegel an (Forsleff et al. 1999).

2.7. LABOR UND HNO-ÄRZTLICHE UNTERSUCHUNG

Um bei den an der Studie teilnehmenden Patienten eine laborchemisch sichtbare Erkrankung auszuschliessen, wurden bei allen Patienten folgende Laborparameter untersucht:

Elektrolyte, Glucose, Kreatinin, Harnstoff, Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCH, MCV, MCHC, Thrombozyten.

Um eine Störung im Kupferstoffwechsel auszuschliessen, wurde der Kupferspiegel im Serum bestimmt. Zur Kontrolle des Zinkstatus wurde der Zinkspiegel untersucht. Durch die Interaktionen zwischen Kupfer und Zink bei der Resorption entsteht bei einer chronischen Überdosierung von Zink ein Kupfermangel. Der Kupfermangel wiederum kann eine hypochrome Anämie auslösen (medicine worldwide, 2005).

Damit eine Riechstörung aus HNO-ärztlicher Sicht ausgeschlossen werden konnte, wurden die Patienten in der Poliklinik des MZ für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde vorgestellt und mittels anteriorer Rhinoskopie untersucht.

2.8. STATISTISCHE METHODEN

Falls nicht anders angegeben, wurden die in der Studie gewonnenen Daten bei abhängigen Stichproben mit dem Wilcoxon-Test und sonst überwiegend mit dem Mann-Whitney U-Test mit Bonferroni-Korrektur ausgewertet, da nicht von einer Normalverteilung der Werte ausgegangen werden konnte. Da es sich um eine Pilotstudie zum Nachweis des „proof-of-principle“ bzw. zur Ermittlung der notwendigen Fallzahl handelte, gingen sämtliche Parameter in die statistische Auswertung ein.

Zur statistischen Auswertung wurde die kommerziell erhältlichen Software Statistica 5.0 (StatSoft, Tulsa, Oklahoma, USA) und MS Excel 2000 (Microsoft Corp., USA) verwendet.

Betreut wurde die statistische Auswertung durch Herrn Dr. Helge Prinz, Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg, durch Herrn Dr. med. Matthias Mrowka und Frau Dr. med. Janine Reis, Medizinisches Zentrum für Nervenheilkunde/Klinik für Neurologie der Philipps-Universität Marburg.

3. ERGEBNISSE

3.1. DEMOGRAPHISCHE DATEN DER BEHANDLUNGSGRUPPE

Die Behandlungsgruppe setzte sich aus sieben Männern und zwei Frauen im Alter von 57 bis 70 Jahren zusammen. Der Altersdurchschnitt lag bei 64,4 Jahren. Die Erkrankungsdauer der Patienten in dieser Gruppe lag zwischen vier und 15 Jahren mit einem Durchschnittswert von 8,3 Jahren, die Seitenbetonung war mit drei vor allem links und sechs vor allem rechts betroffenen Körperhälften verteilt. Acht der Patienten erreichten im Hoehn und Yahr-Stadium einen Wert von 2 bis 2,5, ein Patient erreichte einen Wert von 1. Der Punktwert im UPDRS II lag im Schnitt bei 10,7 Punkten, im UPDRS III durchschnittlich bei 21,3 Punkten.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die Patientendaten in der Behandlungsgruppe.

Tabelle 1: **Klinische Daten der Patienten in der Behandlungsgruppe**

Patienten-initialen/ Kennziffer	Alter (Jahre)	M/W	Erkrankungs- dauer (Jahre)	Seiten- betonung	Hoehn & Yahr	UPDRS II	UPDRS III
DH/Z1	67	M	14	Links	2	13	30
FD/Z2	65	M	7	Rechts	2	10	19
VGH/Z3	57	M	6	Rechts	1	12	18
HD/Z4	62	M	4	Links	2	13	23
JH/Z5	70	M	15	Rechts	2,5	13	27
MH/Z6	67	M	6	Rechts	2	7	27
SK/Z7	61	W	13	Links	2,5	12	17
SHG/Z8	61	M	6	Rechts	2	8	15
WM/Z9	70	W	4	Rechts	2	9	16

M = männlich; W = weiblich

3.2. DEMOGRAPHISCHE DATEN DER KONTROLLGRUPPE

In die Kontrollgruppe wurden sieben Patienten im Alter von 57 bis 73 Jahren (Durchschnittswert 63,0 Jahre) eingeschlossen, darunter fünf Männer und zwei Frauen. Die Erkrankungsdauer in dieser Gruppe lag zwischen zwei und sieben Jahren mit einer durchschnittlichen Dauer von 3,7 Jahren. Auch hier war die Seitenbetonung mit drei vor allem links und vier vor allem rechts betroffenen Körperhälften annähernd gleich verteilt. Im Hoehn und Yahr-Stadium erreichten fünf Patienten einen Wert von zwei, zwei Patienten einen Wert von eins. Im UPDRS II erreichten die Patienten einen Durchschnittswert von 8,0, im UPDRS III lag der Durchschnittswert bei 15,5.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Patientendaten in der Kontrollgruppe.

Tabelle 2: **Klinische Daten der Patienten in der Kontrollgruppe**

Patienten-initialen/ Kennziffer	Alter (Jahre)	M/W	Erkrankungs- dauer (Jahre)	Seiten- betonung	Hoehn & Yahr	UPDRS II	UPDRS III
DH/K1	73	M	5	Links	2	11	28
LR/K2	57	M	2	Rechts	2	5	11
NW/K3	64	M	3	Rechts	2	7	16
RK/K4	57	W	3	Links	1	8	12
SF/K5	64	M	7	Rechts	2	8	16
SH/K6	65	M	3	Rechts	2	12	21
WB/K7	61	W	3	Links	1	5	5

M = männlich; W = weiblich

Hinsichtlich des Alters (U-test: $p=0,46$) und des Geschlechts (χ^2 -Test: $p=0,77$) waren die beiden Gruppen nicht signifikant verschieden, während sich bzgl. der Krankheitsdauer und -schwere ein signifikanter Unterschied (U-test: Dauer: $p=0,01$; UPDRS II: $p=0,04$) bzw. ein statistischer Trend (U-test: UPDRS III: $p=0,1$) zwischen den Gruppen fanden.

3.3. SNIFFIN' STICKS-RIECHTEST

Der Riechtest besteht aus drei Subtests, von denen zwei seitengetrennt untersucht werden. Daraus folgt, dass man für beide Patientengruppen fünf Messergebnisse für jeden Patienten bei Studieneinschluss und fünf Messergebnisse bei Studienabschluss erhält. Die einzelnen Ergebnisse der seitengetrennten Riechtests in der Kontrollgruppe sind in den folgenden Graphiken dargestellt.

Abbildung 7: Kontrollgruppe Riechschwelle links

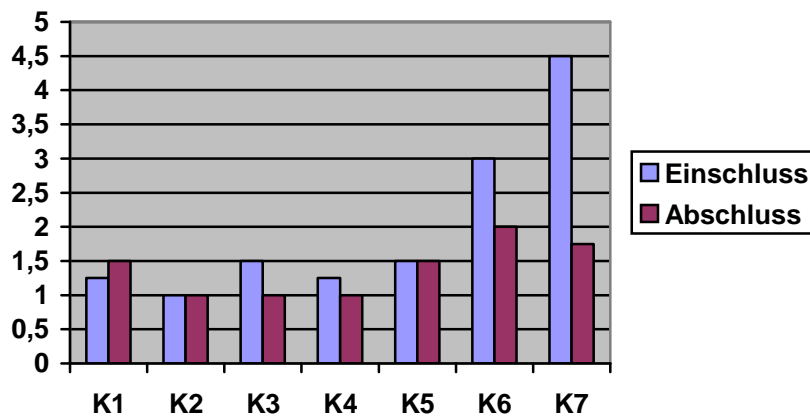


Abbildung 8: Kontrollgruppe Riechschwelle rechts

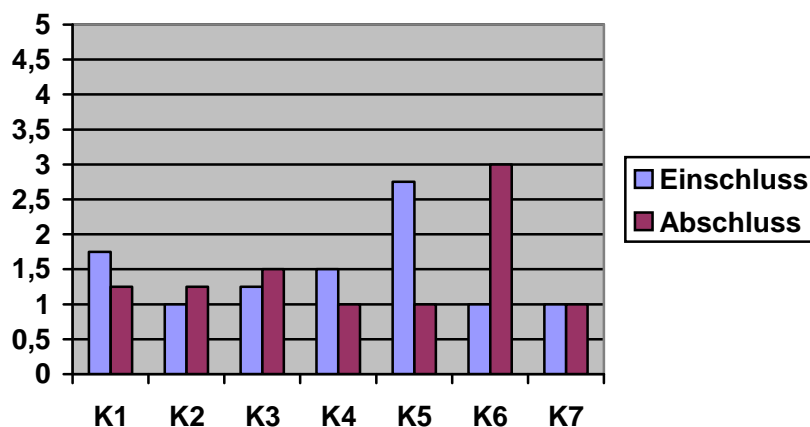


Abbildung 9: Kontrollgruppe Diskrimination links

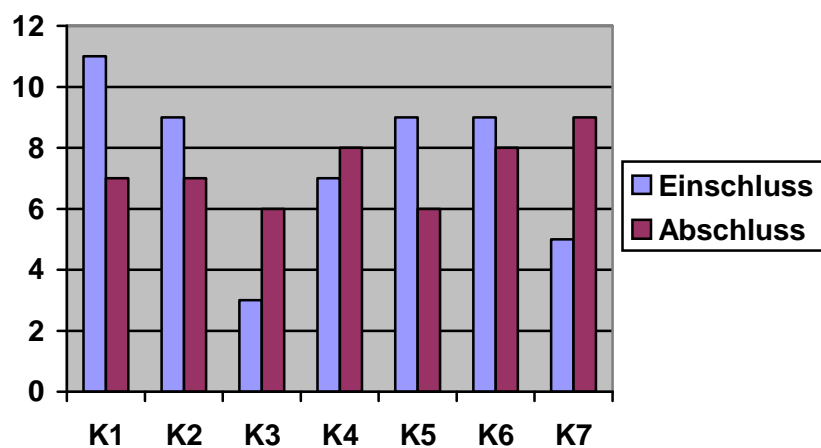


Abbildung 10: Kontrollgruppe Diskrimination rechts

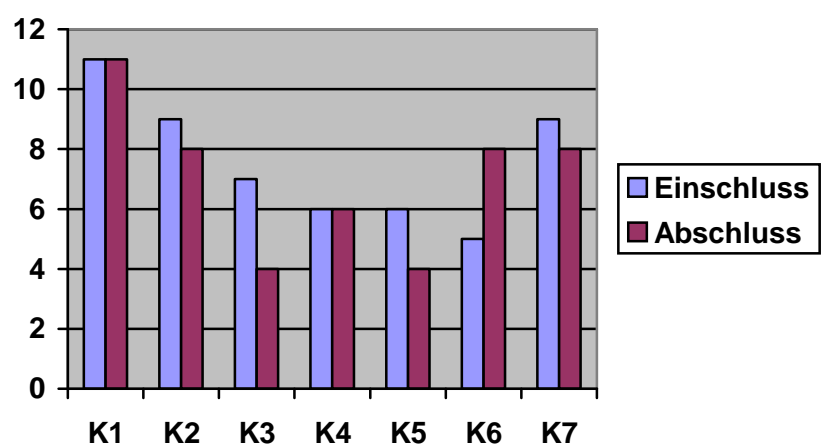
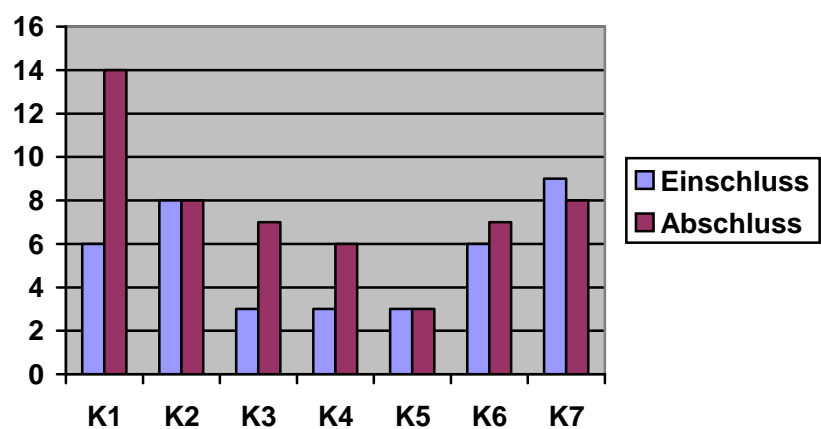


Abbildung 11: Kontrollgruppe Identifikation bds.



Um eine übersichtlichere statistische Auswertung zu gewährleisten, wurden die seitengetrent durchgeführten Tests zu jeweils einem Testergebnis zusammengefasst, so dass man jeweils drei Testergebnisse zu Studienbeginn und -abschluss erhält. Dabei ergaben sich für die Kontrollgruppe zu Studienbeginn folgende in der Tabelle 3 dargestellten Werte.

Tabelle 3: Ergebnisse des Riechtests für die Kontrollgruppe bei Studieneinschluss

Test	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- fehler
Riechschwelle	1,72	1,00	2,75	0,23
Diskrimination	7,57	5,00	11,00	0,73
Identifikation	5,43	3,00	9,00	0,95

Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse der Riechtests der Kontrollgruppe nach drei Monaten bei Studienende.

Tabelle 4: Ergebnisse des Riechtests für die Kontrollgruppe bei Studienabschluss

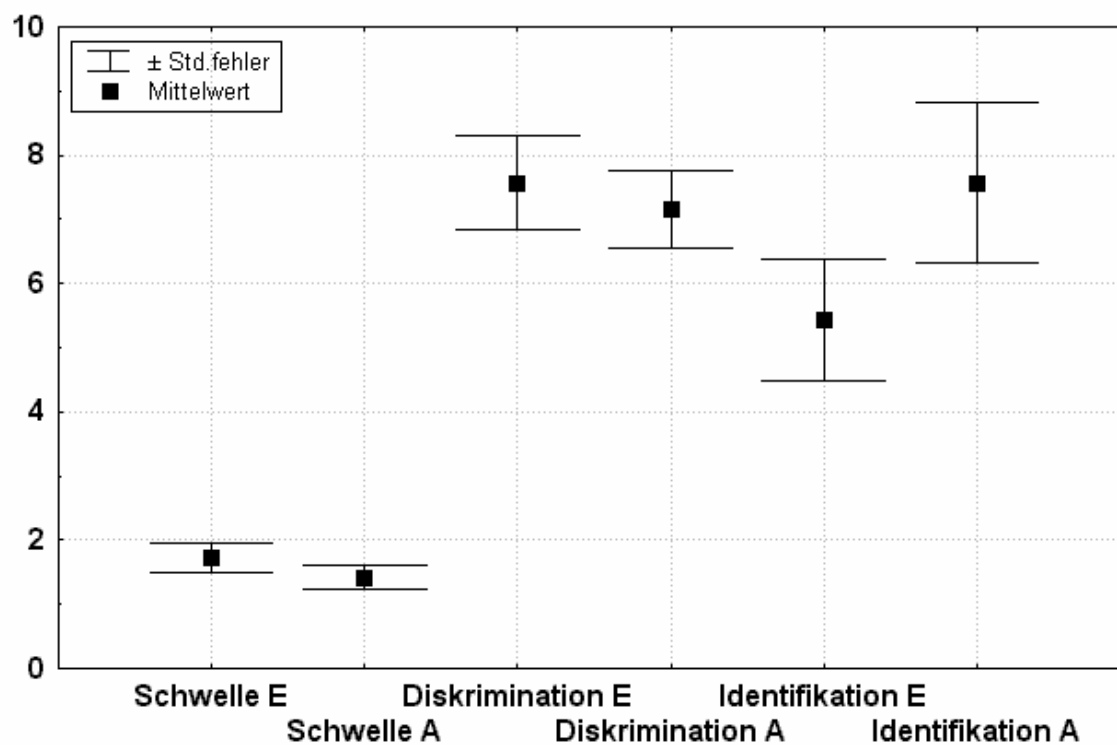
Test	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- fehler
Riechschwelle	1,41	1,00	2,50	0,19
Diskrimination	7,14	5,00	9,00	0,61
Identifikation	7,57	3,00	14,00	1,25

Vergleicht man die Mittelwerte der Riechschwelle der Kontrollgruppe zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns mit den Mittelwerten des Untersuchungsabschlusses, so sieht man, dass es zu einer geringen Erniedrigung der Riechschwelle kam. Die Differenz zwischen den Ergebnissen betrug 0,30 Punkte und war nicht signifikant ($p=0,29$).

Auch bei der Diskrimination kam es zu einer geringen, nicht signifikanten Verschlechterung um 0,43 Punkte ($p=0,4$).

Betrachtet man nun die Mittelwerte der Identifikationsprüfung, so zeigt sich eine ebenfalls nicht signifikante Verbesserung der Leistung um 2,14 Punkte ($p=0,1$).

Abbildung 12: Ergebnisse der zusammengefassten Riechtests in der Kontrollgruppe



Die folgenden Graphiken zeigen die Ergebnisse der seitengetrennt durchgeführten Riechtests in der Behandlungsgruppe.

Abbildung 13: Behandlungsgruppe Riechschwelle links

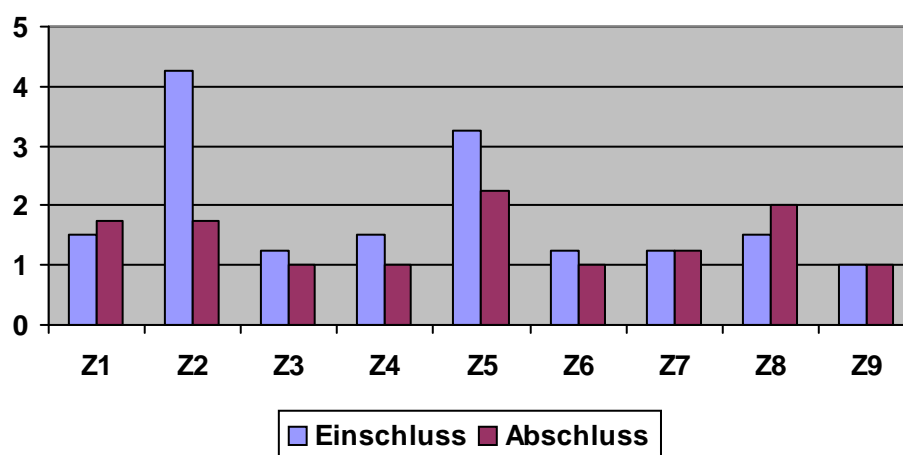


Abbildung 14: Behandlungsgruppe Riechschwelle rechts

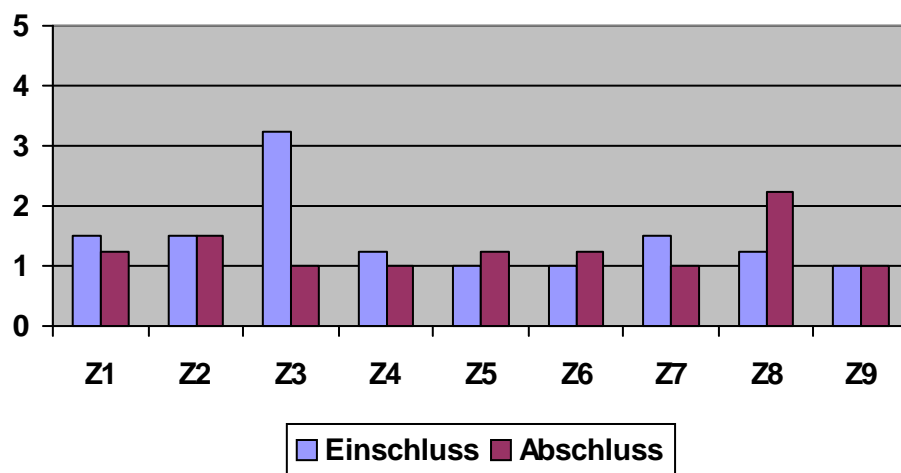


Abbildung 15: Behandlungsgruppe Diskrimination links

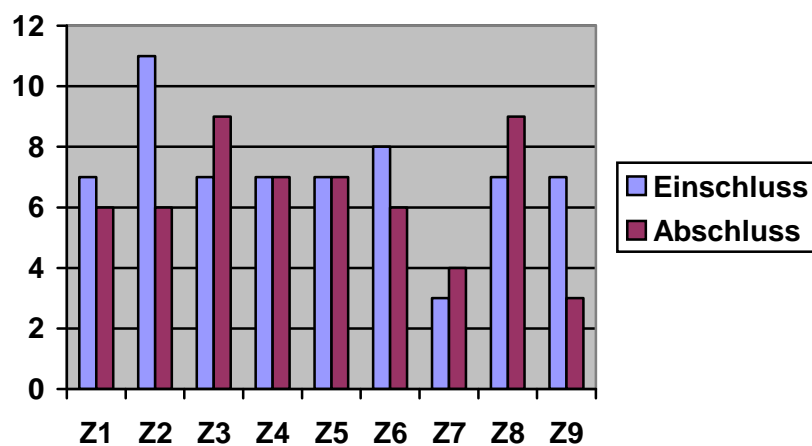


Abbildung 16: Behandlungsgruppe Diskrimination rechts

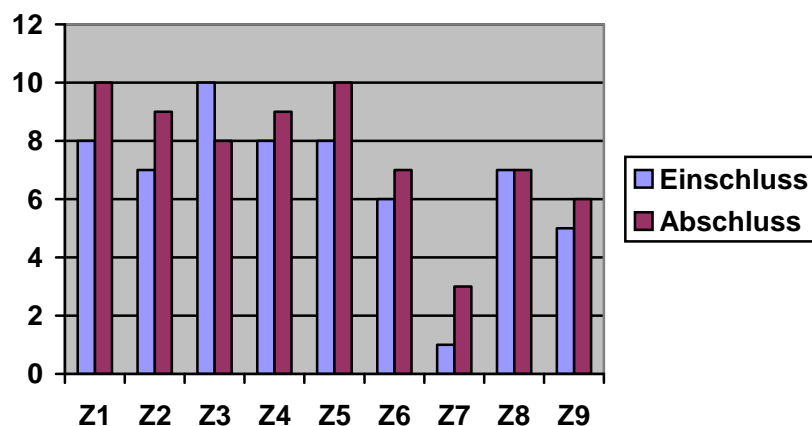
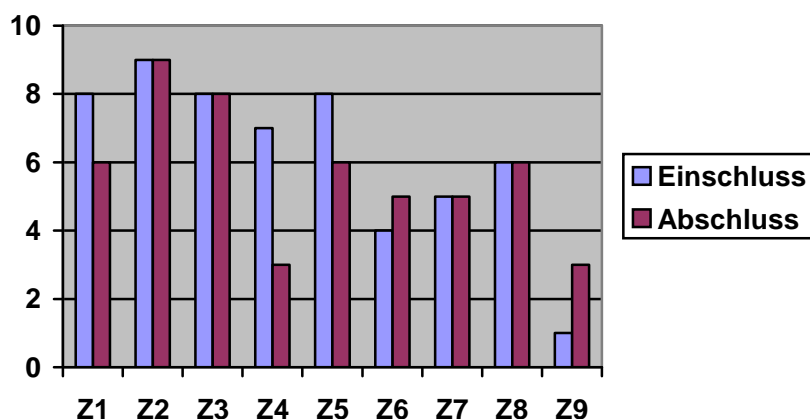


Abbildung 17: Behandlungsgruppe Identifikation bds.



In den nun folgenden Tabellen 5 und 6 sind die zusammengefassten Messergebnisse der Riechtests für die Behandlungsgruppe zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und nach dreimonatiger Zinkbehandlung zusammengefasst dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse des Riechtests für die Behandlungsgruppe bei Studieneinschluss

Test	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- fehler
Riechschwelle	1,67	1,00	2,88	0,21
Diskrimination	6,89	2,00	9,00	0,68
Identifikation	6,22	1,00	9,00	0,85

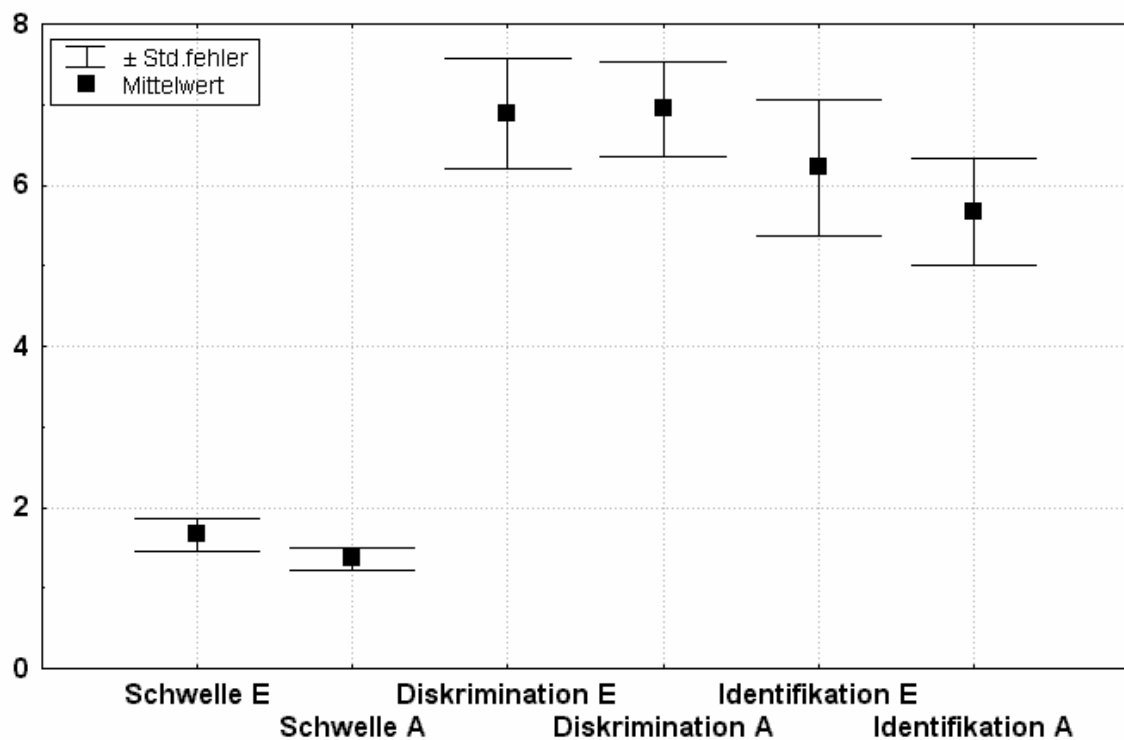
Tabelle 6: Ergebnisse des Riechtests für die Behandlungsgruppe bei Studienabschluss

Test	Mittelwert	Minimum	Maximum	Standard- fehler
Riechschwelle	1,36	1,00	2,13	0,14
Diskrimination	6,94	3,50	8,50	0,59
Identifikation	5,67	3,00	9,00	0,67

Es ergab sich für die Behandlungsgruppe in der Riechschwellentestung eine geringe Verschlechterung der Leistung von durchschnittlich 1,67 Punkten um 0,31 auf 1,36 Punkte ($p=0,17$).

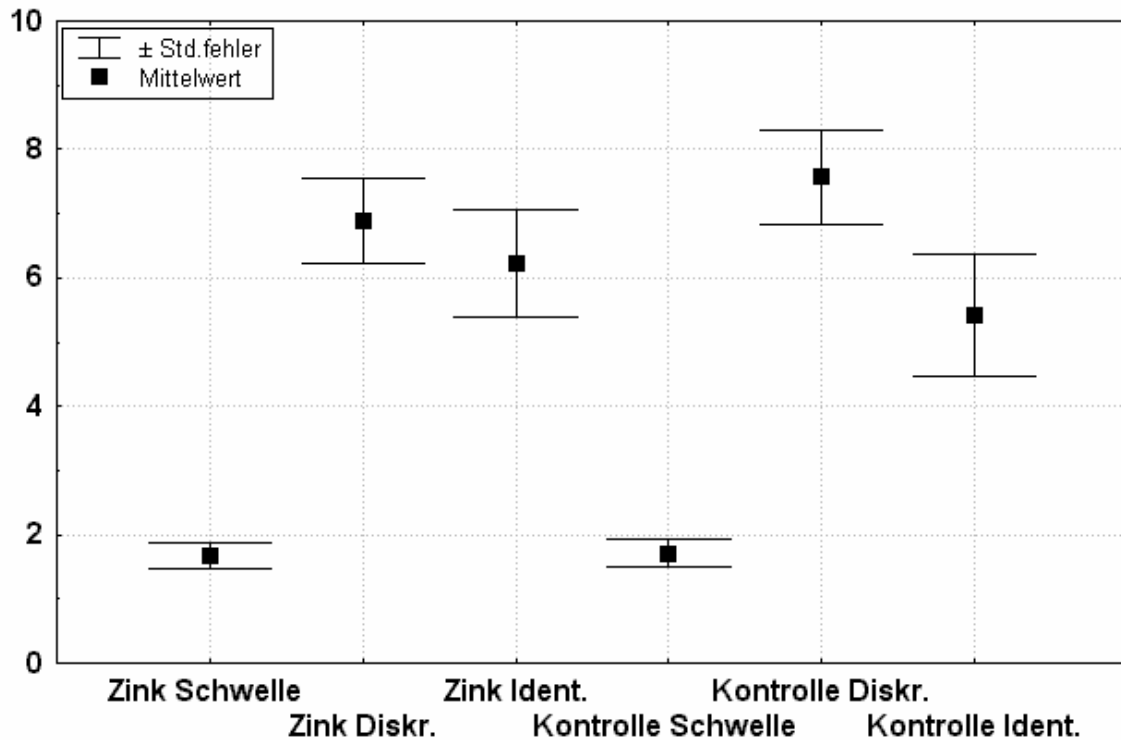
Die durchschnittliche Leistung im Diskriminationstest lag zum Zeitpunkt des Studienbeginns bei 6,90, nach drei Monaten annähernd unverändert bei 6,95 (keine signifikante Veränderung, $p=0,83$). Für die Identifikation ergab sich ein Mittelwert bei Einschluss von 6,22, der bei Abschluss der Studie leicht, aber nicht signifikant, um 0,56 Punkte verschlechtert war ($p=0,35$).

Abbildung 18: Ergebnisse der zusammengefassten Riechtests in der Behandlungsgruppe



Vergleich man die beiden an der Untersuchung teilnehmenden Patientengruppen, so fiel auf, dass sie trotz deutlicher Unterschiede im UPDRS-Score (s.o.) annähernd gleiche Leistungen in den Riechtestungen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses erbrachten.

Abbildung 19: Vergleich der Riechtests der beiden Patientengruppen bei Studieneinschluss



Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen bzgl. der Änderung der Riechfähigkeit nach Therapie in Relation zur Einschlussuntersuchung ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Rieschschwelle: $p = 1,0$; Diskrimination: $p = 0,56$; Identifikation: $p = 0,08$). Nach einer Anpassung nach Bonferroni ergab sich kein statistischer Trend mehr dafür, dass die Identifikationsfähigkeit in der Behandlungsgruppe nach der Therapie abgenommen bzw. in der Kontrollgruppe zugenommen hat ($p = 0,4$).

3.4. UPDRS-SCORE

Jeder Patient in der Kontroll- und Behandlungsgruppe wurde sowohl zu Beginn als auch zum Abschluss der Studie anhand des UPDRS II und III-Scores untersucht.

Zu Beginn der Studie lag der UPDRS II-Score in der Kontrollgruppe im Mittel bei 8,0, im UPDRS III-Score lag der Durchschnittswert bei 15,5 Punkten. Nach drei Monaten

lag der Durchschnittswert des UPDRS II in dieser Gruppe bei 8,1. des UPDRS III ebenfalls wenig verändert bei 16,7 Punkten.

Abbildung 20: UPDRS II der Kontrollgruppe

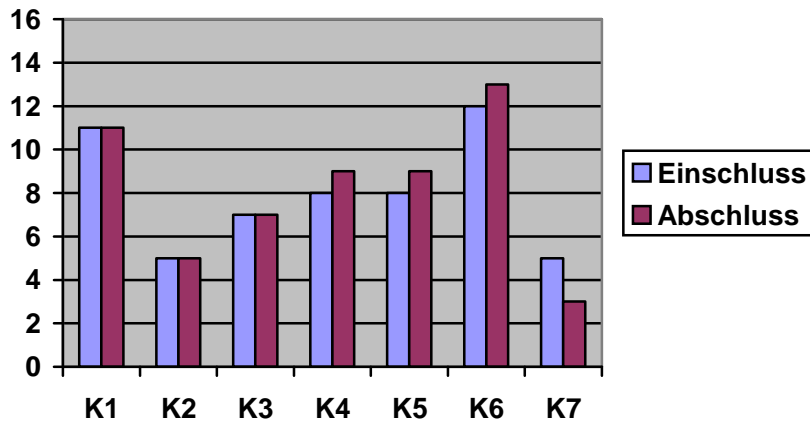
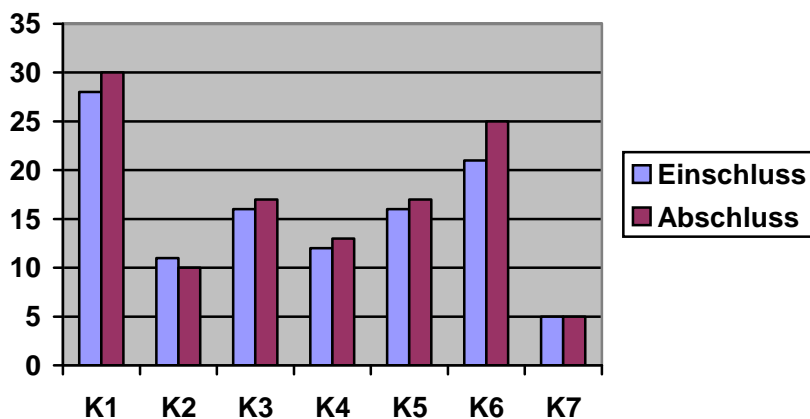


Abbildung 21: UPDRS III der Kontrollgruppe



Betrachtet man nun den kombinierten UPDRS-Score, so ergibt sich bei Studieneinschluss ein Mittelwert von 23,6 Punkten. Bei Studienabschluss lag dieser Wert um einen Punkt höher bei 24,9 Punkten. Dies entsprach einer nicht signifikanten Verschlechterung ($p=0,18$) dieses UPDRS-Scores im Verlauf von drei Monaten für die Kontrollgruppe.

In der Behandlungsgruppe fanden sich bei Studienbeginn im UPDRS II-Score durchschnittlich 10,7, im UPDRS III durchschnittlich 21,3 Punkte. Nach dreimonatiger

Behandlung mit Zink ergab sich für den UPDRS II-Score ein Durchschnittswert von 11,9 und für den UPDRS III-Score von 23,7 Punkten.

Abbildung 22: UPDRS II der Behandlungsgruppe

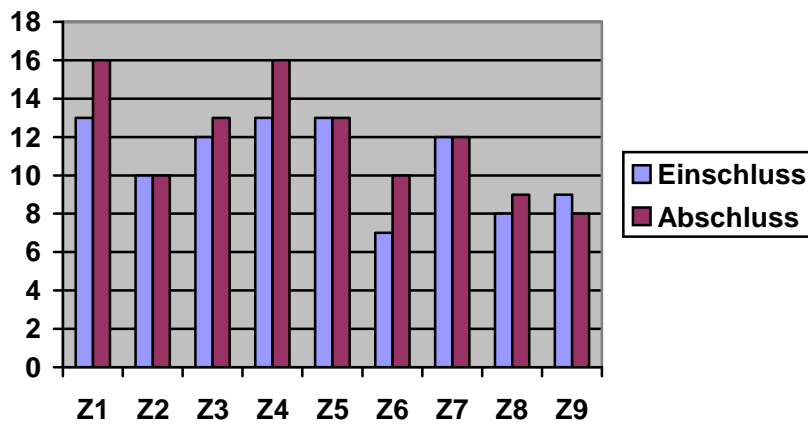
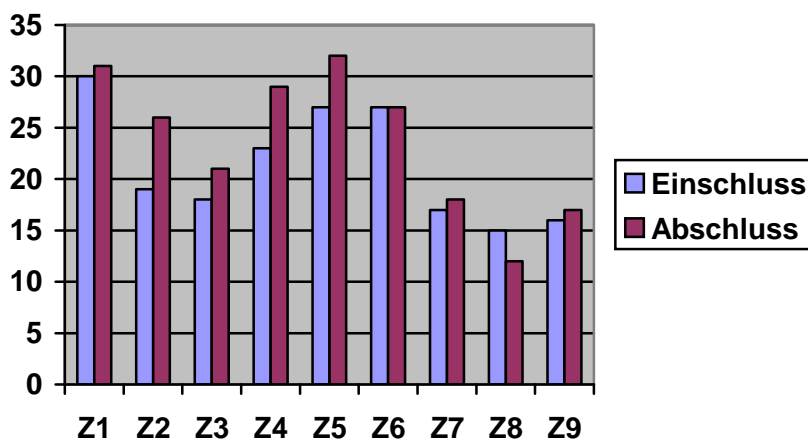
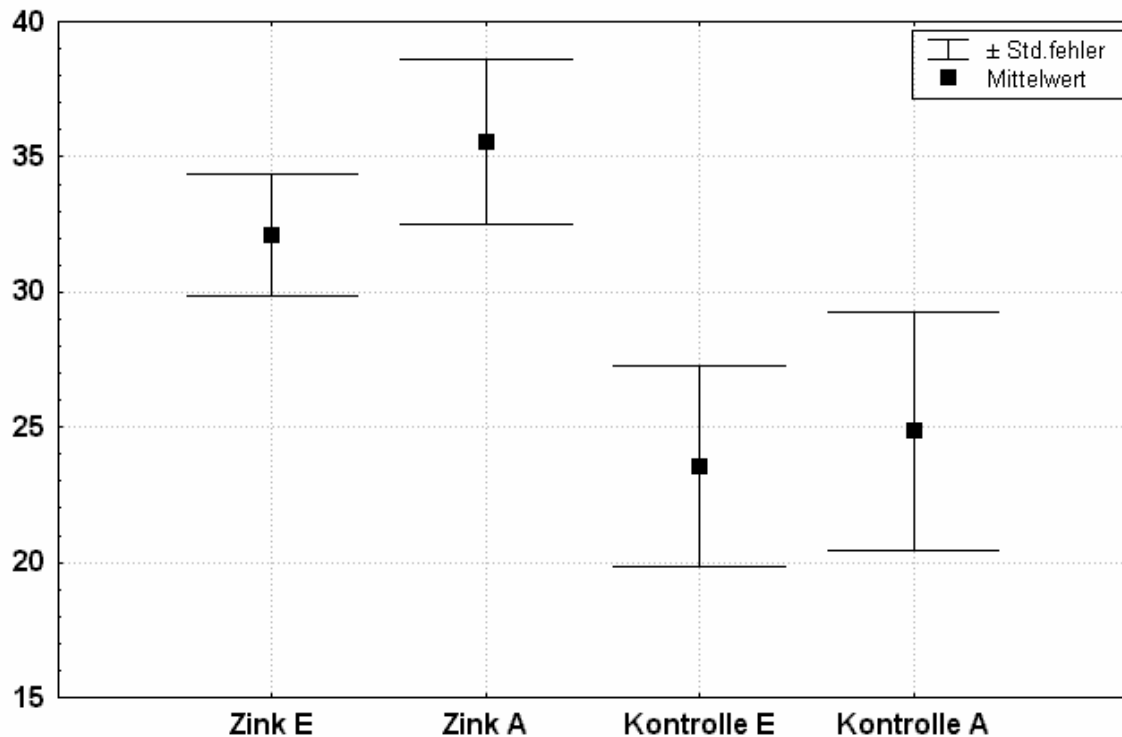


Abbildung 23: UPDRS III der Behandlungsgruppe



Betrachtete man nun die Werte des UPDRS II und III in einem, so ergaben sich für die Behandlungsgruppe folgende Punktzahlen: zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses lag der Mittelwert bei 32,1 Punkten, bei Studienabschluss bei 35,6 Punkten. Dies zeigt eine Verschlechterung ($p=0,03$) von vier Punkten im kombinierten UPDRS-Score im Verlauf von drei Monaten für die Behandlungsgruppe an, welche nach Korrektur nach Bonferroni das Signifikanzniveau verfehlte ($p=0,15$).

Abbildung 24: kombinierte UPDRS-Scores der Behandlungs-(Zink-) und Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss

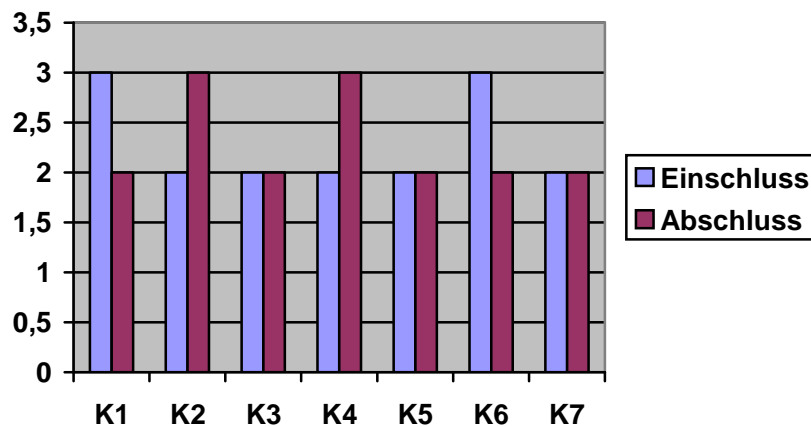


Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen bzgl. der Änderung des kombinierten UPDRS II und III-Scores nach Therapie in Relation zur Einschlussuntersuchung ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,2$).

3.5. ZINK-TALLY-TEST

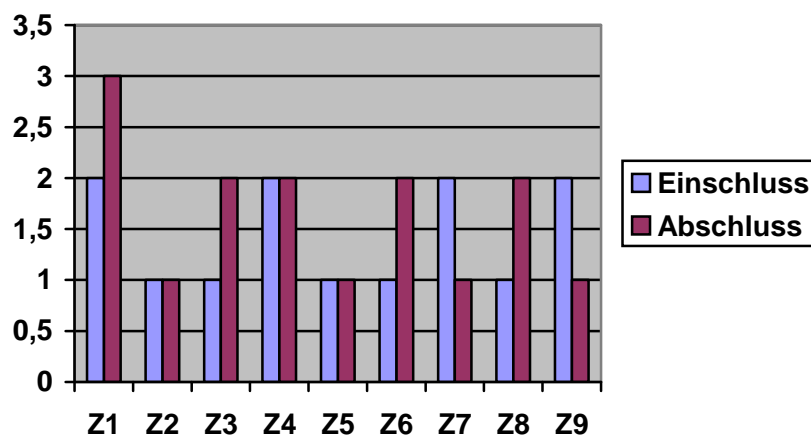
Der Zink-Tally-Test diente in der Untersuchung der Aufdeckung eines funktionellen Zinkmangels. Dieser Test wurde bei beiden Patientengruppen jeweils zu Studienein- und -abschluss durchgeführt. Die einzelnen Ergebnisse für die Kontroll- und Behandlungsgruppe sind in den folgenden Graphiken dargestellt.

Abbildung 25: Kontrollgruppe Zink-Tally-Test



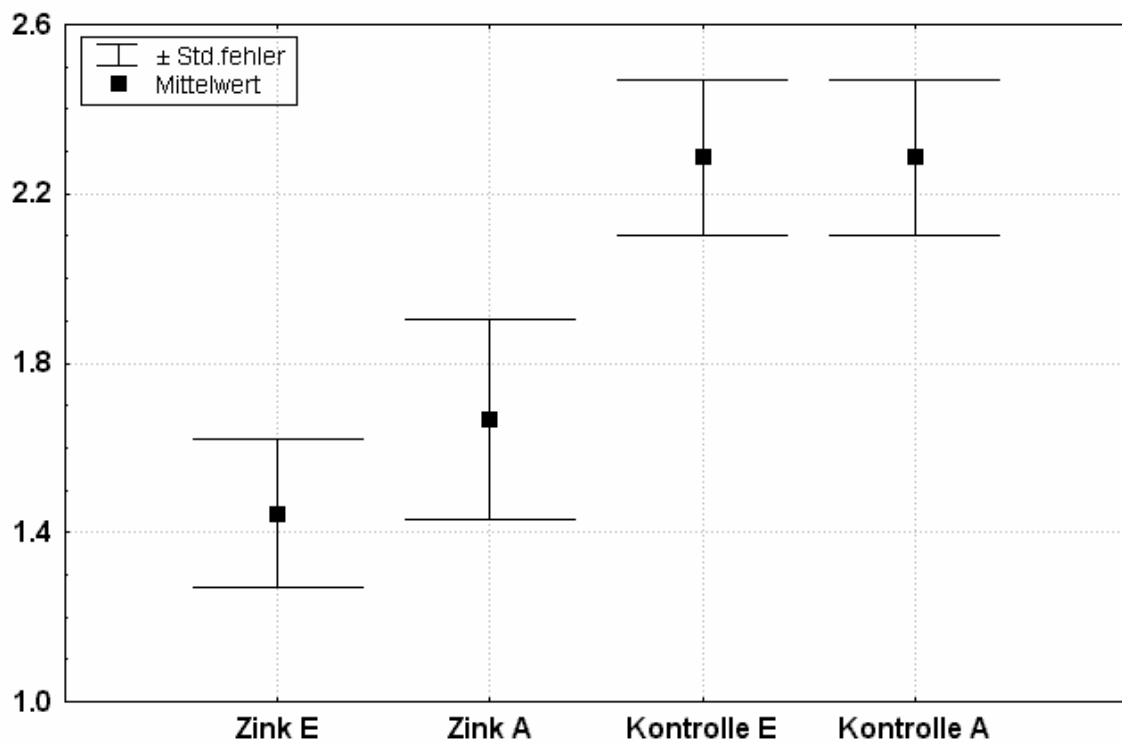
Der Mittelwert des Zink-Tally-Tests betrug bei Studieneinschluss in der Kontrollgruppe 2,29 Punkte, bei Studienabschluss unverändert ebenfalls 2,29 Punkte, was ein nicht signifikantes Ergebnis darstellt ($p=1,0$).

Abbildung 26: Behandlungsgruppe Zink-Tally-Test



In der Behandlungsgruppe lag der Durchschnittswert des Zink-Tally-Test bei Studienbeginn bei 1,44 Punkten, bei Studienende bei 1,67 Punkten. Auch dieses Ergebnis war nicht signifikant ($p=0,46$).

Abbildung 27: Vergleich der beiden Patientengruppen im Zink-Tally-Test



Vergleich man die Ergebnisse des Zink-Tally-Tests der Behandlungsgruppe zu Studienbeginn mit denen der Kontrollgruppe zu Studienbeginn, so war zu erkennen, dass in der Kontrollgruppe ein signifikant höherer Punktwert erreicht wurde ($p=0,04$), der metallische Geschmack der Lösung also deutlicher erkannt wurde. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen bzgl. der Änderung des Zink-Tally-Tests nach Therapie in Relation zur Einschlussuntersuchung ergab allerdings keinen signifikanten Unterschied ($p=0,57$).

3.6. BEWEGUNGSANALYSE MITTELS CMS 50

Mit dem dreidimensionalen Bewegungsmesssystem Cebiris CMS 50 wurden 3 Arm- bzw. Handbewegungen erfasst: Pro-/Supination, Hand- und Zeigefingertapping. Untersucht wurden 4 Parameter: die Frequenz, die Zeit bis zum Erreichen der Maximalgeschwindigkeit („Times“), die maximale Geschwindigkeit („Peaks“) und Geschwindigkeitswechsel über 3% („Changes“).

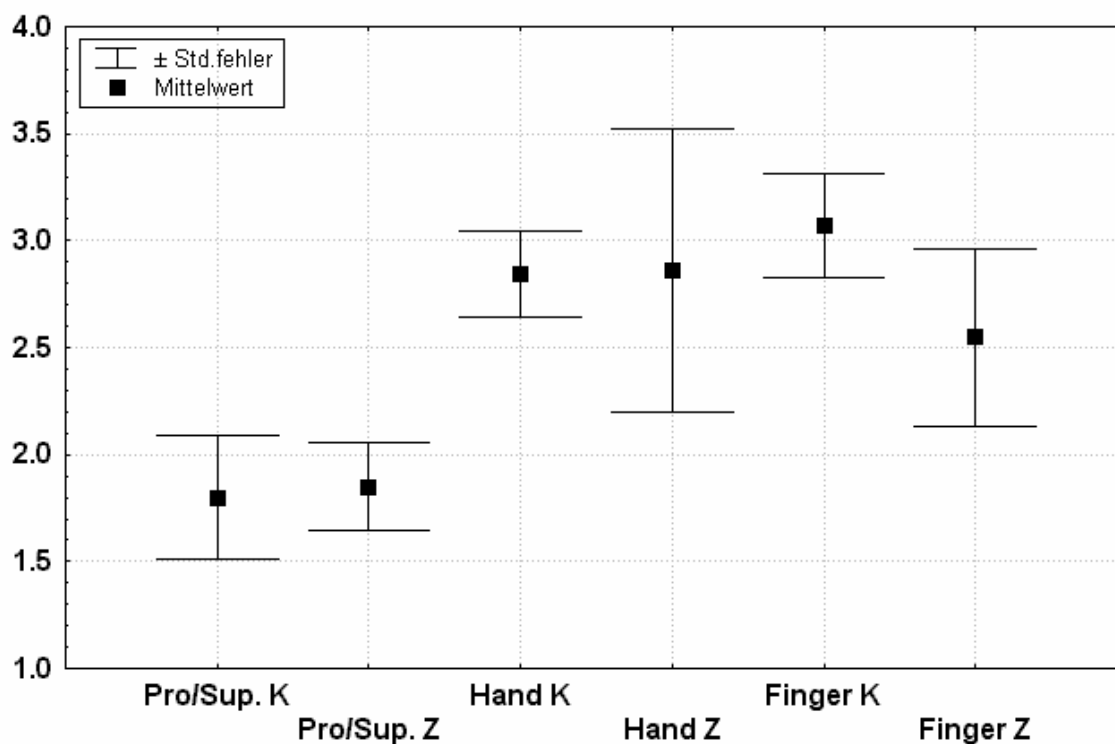
3.6.1. Vergleich der Patientengruppen bei Studienbeginn

Verglich man die beiden Patientengruppen hinsichtlich der vier Messparameter zu Beginn des Untersuchungszeitraumes, so war zu erkennen, dass diese Gruppen in keinem Fall signifikant voneinander verschieden waren (Daten nicht gezeigt). Insgesamt waren also die Patientengruppen bei zufälliger Zuteilung zu Behandlungs- oder Kontrollgruppe gut gematcht.

3.6.1.1. Frequenz

Die Patienten sollten bei dieser Untersuchung eine möglichst hohe Anzahl an Bewegungen pro Zeiteinheit produzieren.

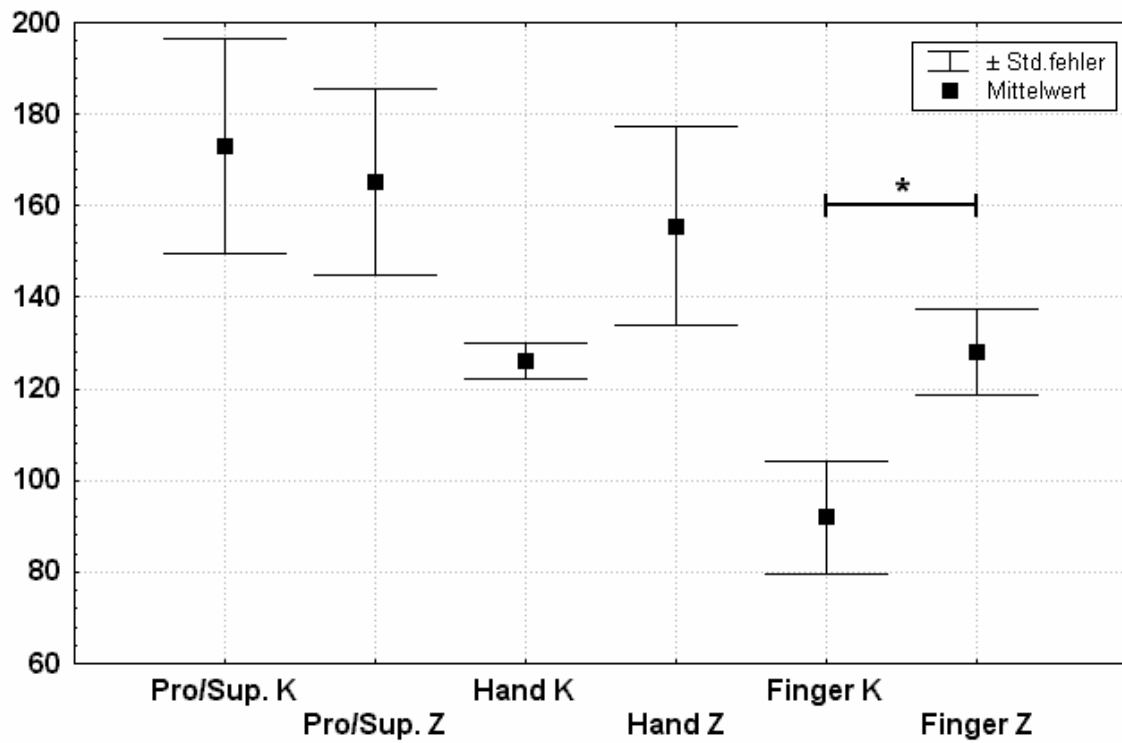
Abbildung 28: Frequenzen (Bewegungen/sec) in Kontroll- und Behandlungsgruppe zu Studienbeginn



3.6.1.2. Times

Der Parameter Times steht für die Zeit, die benötigt wurde, die Maximalgeschwindigkeit bei den durchgeführten Bewegungen zu erreichen.

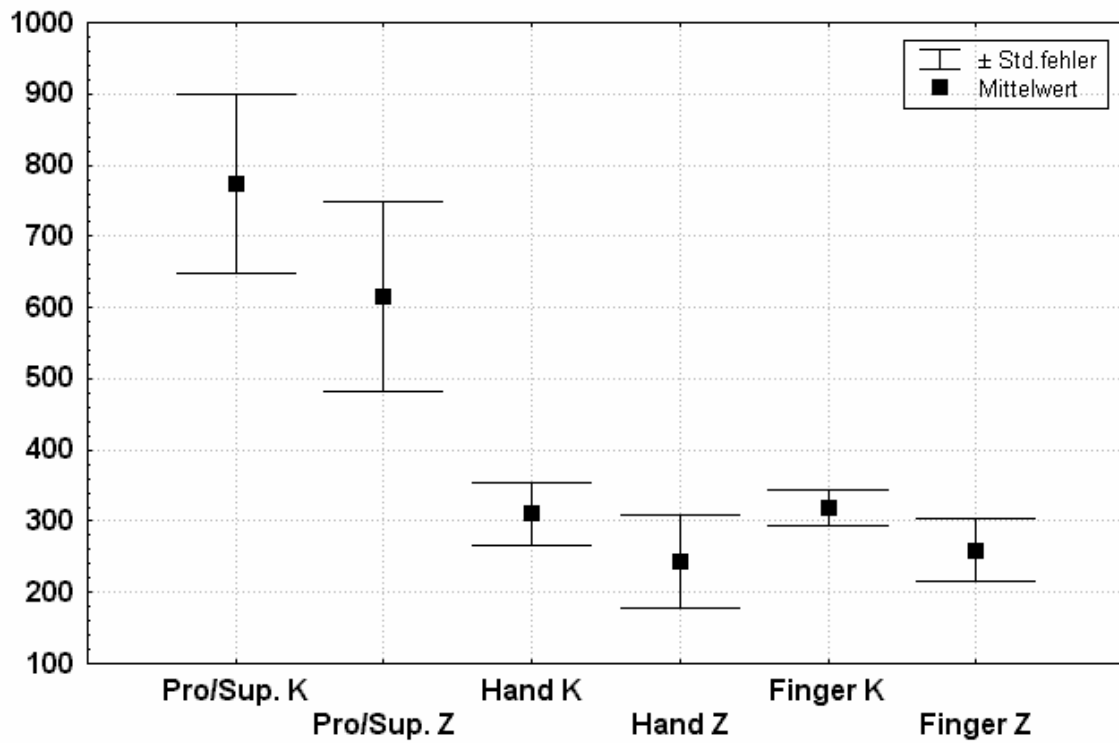
Abbildung 29: Times (msec) in Kontroll- und Behandlungsgruppe zu Studienbeginn



3.6.1.3. Peaks

Der Parameter Peaks steht für die durchschnittlich erreichte Maximalgeschwindigkeit bei den durchgeführten Bewegungen.

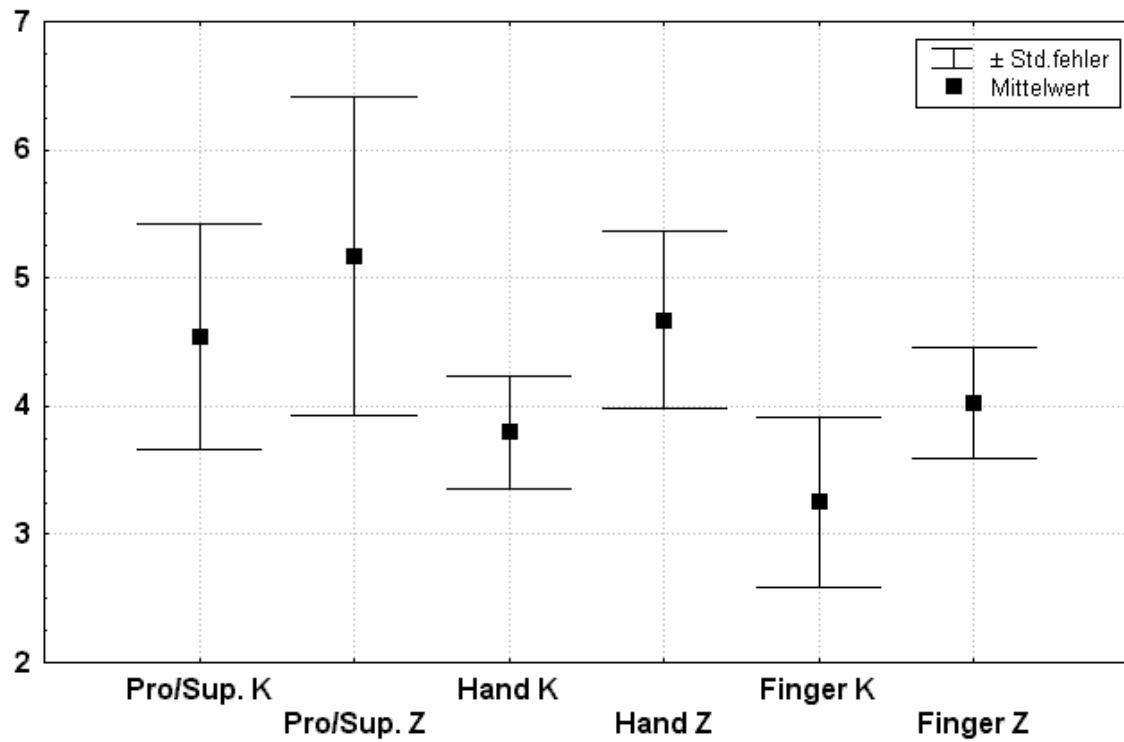
Abbildung 30: Kontroll- und Behandlungsgruppe zu Studienbeginn



3.6.1.4. Changes

Mit Changes werden Geschwindigkeitswechsel, die $> 3\%$ sind, beschrieben.

Abbildung 31: Changes (Anzahl/sec) in Kontroll- und Behandlungsgruppe zu Studienbeginn



3.6.2. Frequenz

3.6.2.1. Kontrollgruppe

Insgesamt lagen die erzielten Frequenzen in der Kontrollgruppe für Pro- und Supination bei Studieneinschluss bei 1,8 Hz, bei Studienabschluss bei 1,77 Hz. Für die Bewegung Handtapping ergaben sich Durchschnittswerte, die bei Einschluss 2,85 Hz und bei Abschluss bei 3,11 Hz betrugen. Bei der Bewegung Zeigefingertapping lagen die Frequenzen bei Studienbeginn bei 3,07 Hz und bei Studienende bei 3,72 Hz.

Abbildung 32: Frequenzen (Bewegungen/sec) der Kontrollgruppe bei Studienein- und abschluss

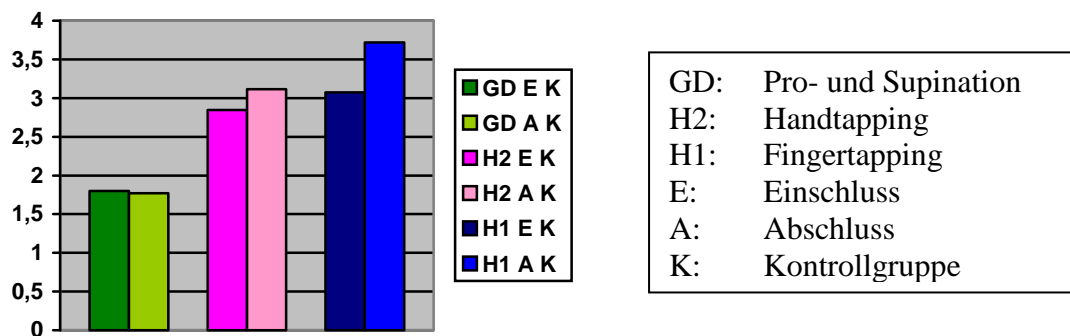


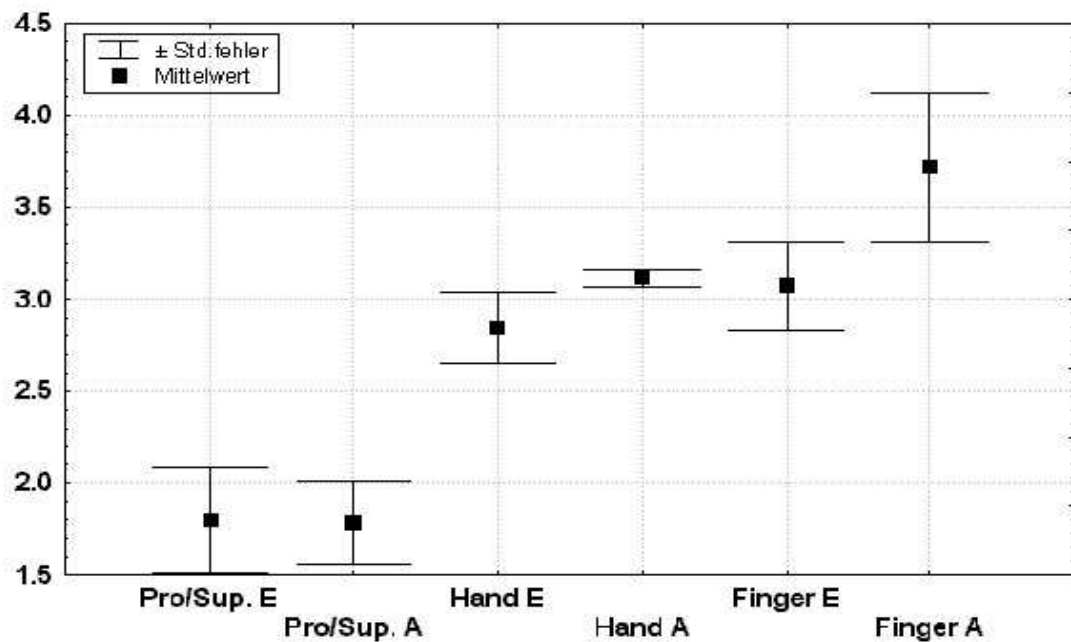
Tabelle 7: Frequenzen (Bewegungen/sec) der Kontrollgruppe bei Studienein- und -abschluss

Bewegung	Einschluss	Abschluss	p-Wert
GD	1,80 (1,04; 3,09)	1,77 (0,68; 2,26)	0,97
H2	2,85 (2,323 3,73)	3,11 (3,05; 3,26)	0,03
H1	3,07 (2,48; 4,07)	3,72 (2,86; 5,23)	0,29

Mittelwerte, Zahlen in Klammern: Minimal- und Maximalwerte

Obenstehender Tabelle ist zu entnehmen, dass die Veränderung des Handtappings von 2,85 auf 3,11 Hz ein zunächst signifikantes Ergebnis darstellt ($p = 0,03$), dieses aber nach einer Bonferroni-Korrektur nicht mehr signifikant ist ($p = 0,36$).

Abbildung 33: Frequenzen (Bewegungen/sec) der Kontrollgruppe bei Studienein- und abschluss



3.6.2.2. Behandlungsgruppe

In der Behandlungsgruppe lagen die Werte der Frequenz für Pro- und Supination zum Zeitpunkt der Einschlussuntersuchung bei 1,85 Hz und die der Abschlussuntersuchung bei 2,29 Hz. Für das Handtapping ergaben sich Mittelwerte bei Untersuchungsbeginn von 2,86 Hz und bei Untersuchungsende von 2,78 Hz. Die Frequenzen für das Fingertapping lagen bei Studienbeginn bei 2,55 Hz, bei Studienende bei 3,16 Hz.

Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen bzgl. der Änderung der Frequenzen nach Therapie in Relation zur Einschlussuntersuchung ergab keine signifikanten Unterschiede (Pro- und Supination: $p=0,2$; Handtapping: $p=0,85$; Fingertapping: $p=0,56$).

Abbildung 34: Frequenzen (Bewegungen/sec) der Behandlungsgruppe bei Studienein- und abschluss

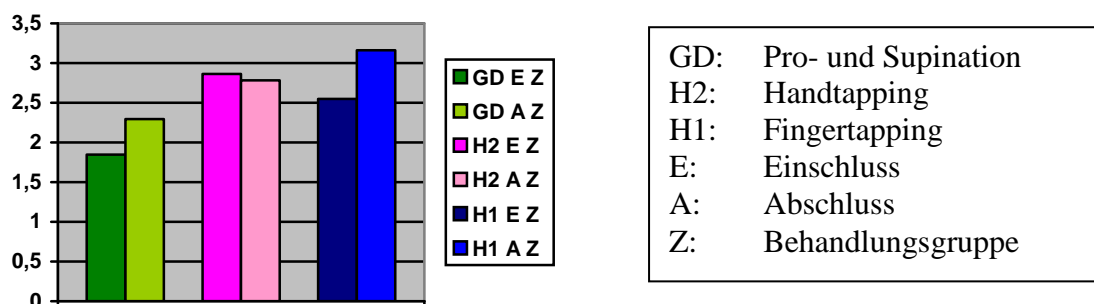
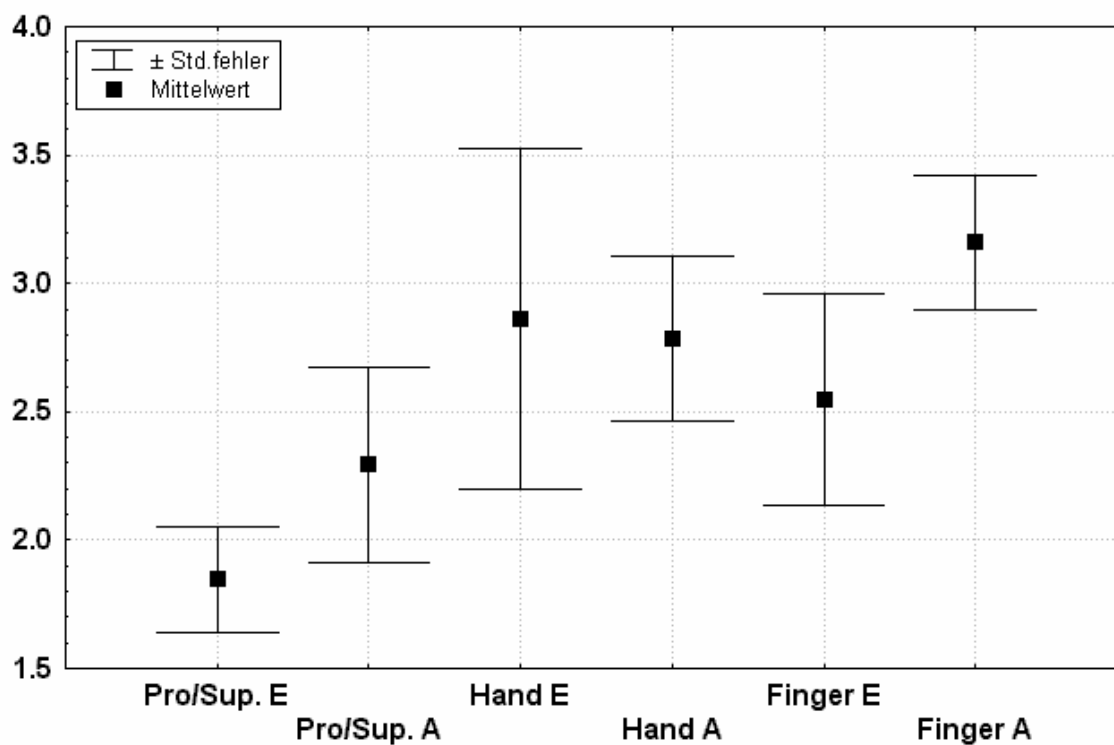


Tabelle 8: Frequenzen (Bewegungen/sec) der Behandlungsgruppe bei Studienein- und -abschluss

Bewegung	Einschluss	Abschluss	p-Wert
GD	1,85 (0,89; 2,73)	2,29 (0,82; 3,8)	0,32
H2	2,86 (1,6; 6,67)	2,78 (1,61; 4,52)	0,32
H1	2,55 (1,54; 5,3)	3,16 (2,2; 4,28)	0,23

Mittelwerte, Zahlen in Klammern: Minimal- und Maximalwerte

Abbildung 35: Frequenzen (Bewegungen/sec) der Behandlungsgruppe bei Studienein- und -abschluss



3.6.3. Times

3.6.3.1. Kontrollgruppe

Abbildung 36: Times (msec) für die Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss

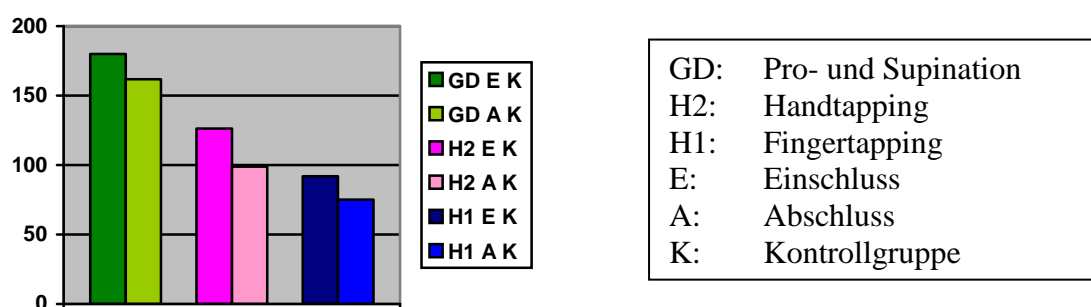


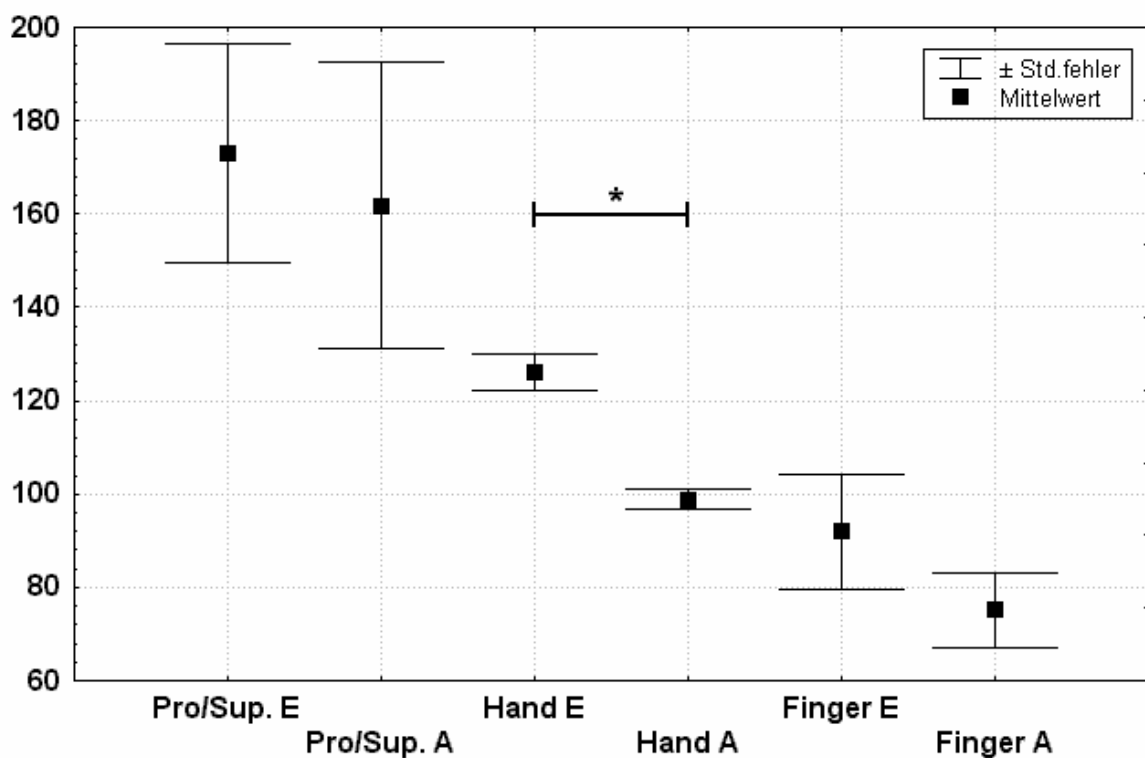
Tabelle 9: Times (msec) für die Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss

Bewegung	Einschluss	Abschluss	p-Wert
GD	179,96 (90,65; 259,3)	161,70 (110,66; 311,8)	0,78
H2	126,2 (117,78; 136,48)	98,79 (93,88; 104,38)	<0,012
H1	92,02 (67,15; 138,33)	75,14 (50,63; 100,33)	0,29

Mittelwerte, Zahlen in Klammern: Minimal- und Maximalwerte

Betrachtete man die Minimal- und Maximalwerte der Pro- und Supination in der Kontrollgruppe, so lagen diese sowohl bei der Einschluss- als auch bei der Abschlussuntersuchung relativ weit auseinander (90,65 und 259,3 bzw. 110,66 und 311,8). Beim Handtapping lagen diese Zeiten deutlich dichter beieinander (117,78 und 136,48 bzw. 93,88 und 104,38), wohingegen sich beim Fingertapping ein größerer Bereich abzeichnete (67,15 und 138,33 bzw. 50,63 und 100,33). Bzgl. des Handtapping beobachteten wir einen Effekt, der auch nach Bonferroni-Korrektur signifikant war ($p < 0,012$).

Abbildung 37: Times (msec) für die Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss



3.6.3.2. Behandlungsgruppe

Abbildung 38: Times (msec) in der Behandlungsgruppe

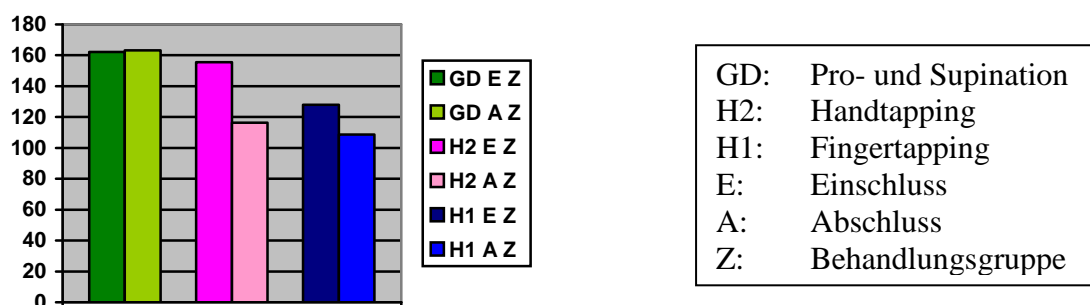


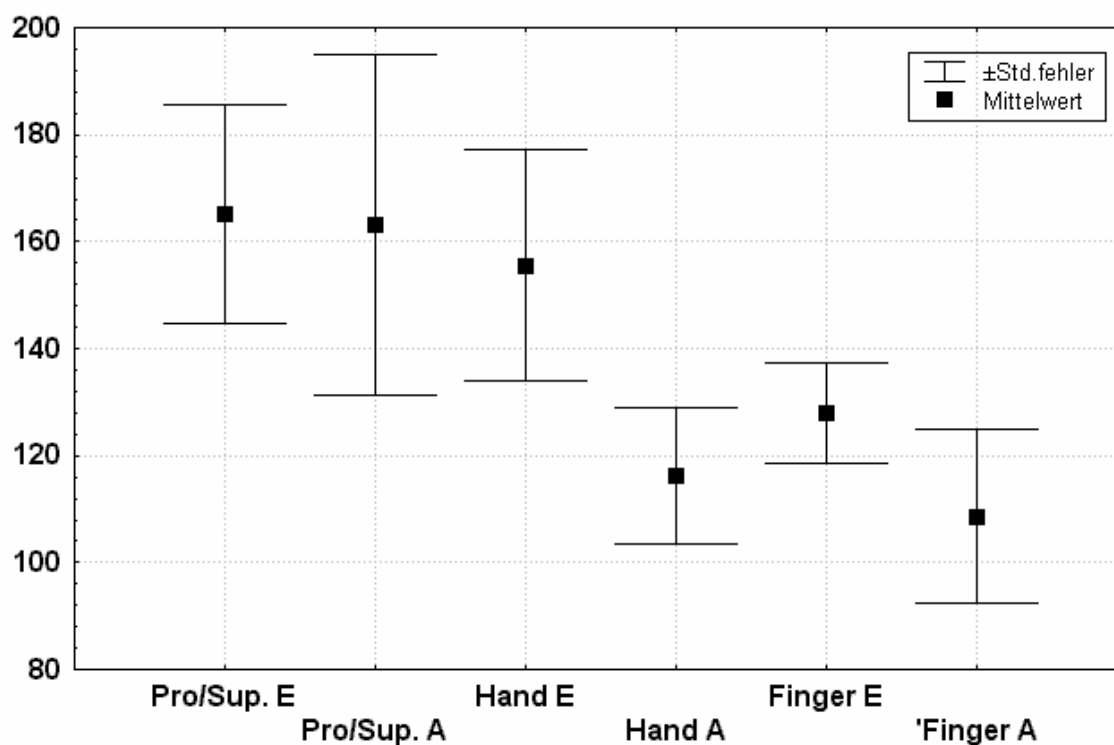
Tabelle 10: Times (msec) in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss

Bewegung	Einschluss	Abschluss	p-Wert
GD	162,26 (123,37; 206,18)	163,18 (62,53; 321,56)	0,96
H2	155,55 (90,67; 212,96)	116,23 (84,82; 174)	0,15
H1	128,05 (87,48; 164,28)	108,66 (67,63; 186,94)	0,32

Betrachtete man in der Behandlungsgruppe für den Parameter Times die Minimal- und Maximalwerte bei Pro- und Supination, so fällt auf, dass diese bei Studienabschluss deutlich weiter auseinander lagen als bei Studieneinschluss. Der Vergleich der Mittelwerte erbrachte dennoch keinen signifikanten Unterschied ($p=0,96$). Auch für das Hand- und Fingertapping ergab sich beim Vergleich der Mittelwerte von Studienbeginn und Studienende kein signifikanter Unterschied ($p=0,15$ bzw. $0,32$).

Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen bzgl. der Änderung des Parameters Times nach Therapie in Relation zur Einschlussuntersuchung ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Pro- und Supination: $p=0,89$; Handtapping: $p=1$; Fingertapping: $p=0,47$).

Abbildung 39: Times (msec) in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss



3.6.4. Peaks

3.6.4.1. Kontrollgruppe

Abbildung 40: Peaks in der Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss

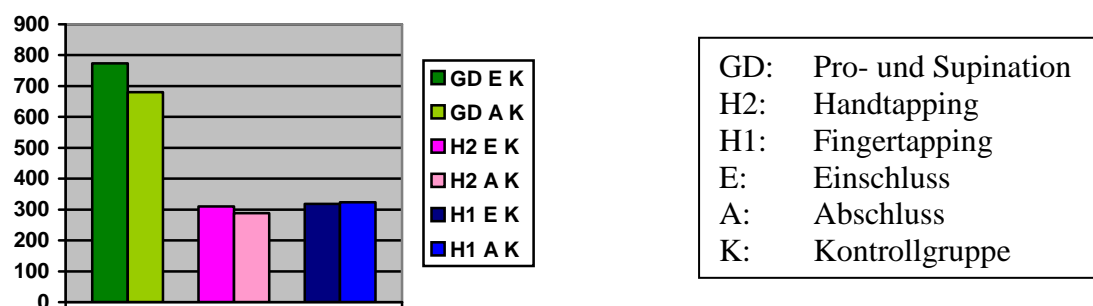


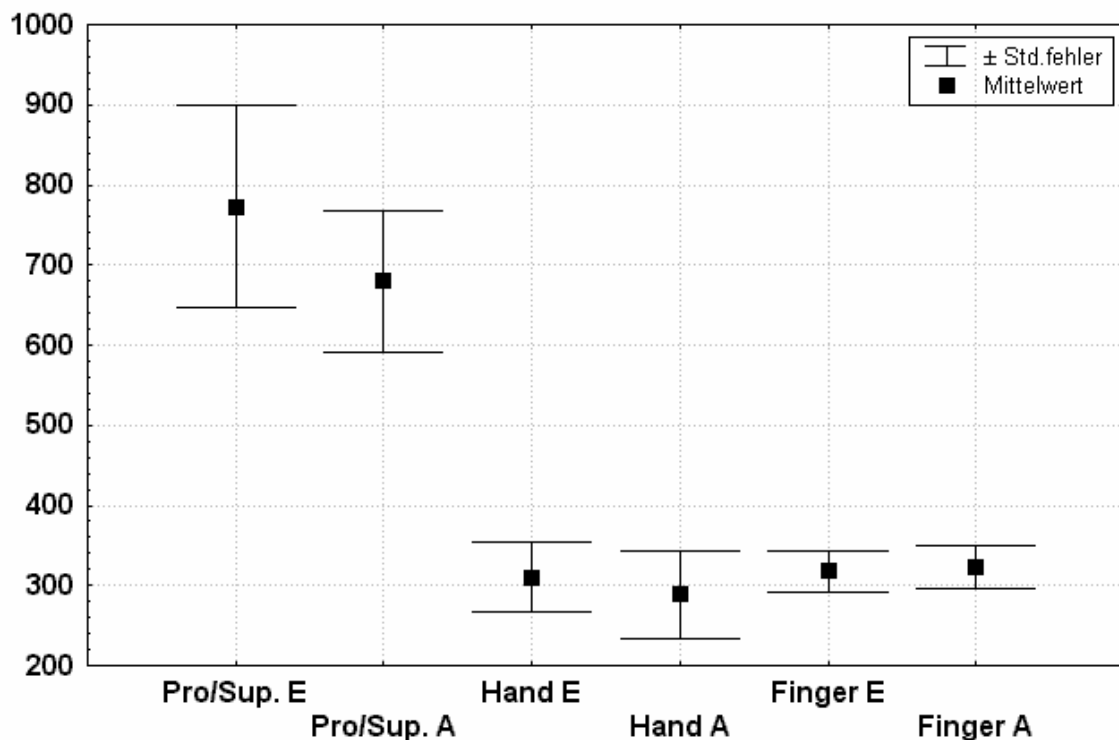
Tabelle 11: **Peaks in der Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss**

Bewegung	Einschluss	Abschluss	p-Wert
GD	773,17 (416,1; 1175,81)	680,40 (324,98; 941,35)	0,56
H2	310,51 (154,06; 400,81)	288,45 (189,46; 443,12)	0,76
H1	318,25 (210,9; 401)	323,12 (255,07; 396,05)	0,9

Im Vergleich des Parameters Peaks in der Kontrollgruppe kam es bei keiner der durchgeführten Bewegungen zu einer signifikanten Veränderung von Studienein- zu -abschluss.

(Pro-/Supination: $p = 0,56$, Handtapping: $p = 0,76$, Fingertapping: $p = 0,9$)

Abbildung 41: Peaks in der Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss



3.6.4.2. Behandlungsgruppe

Abbildung 42: Peaks in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss

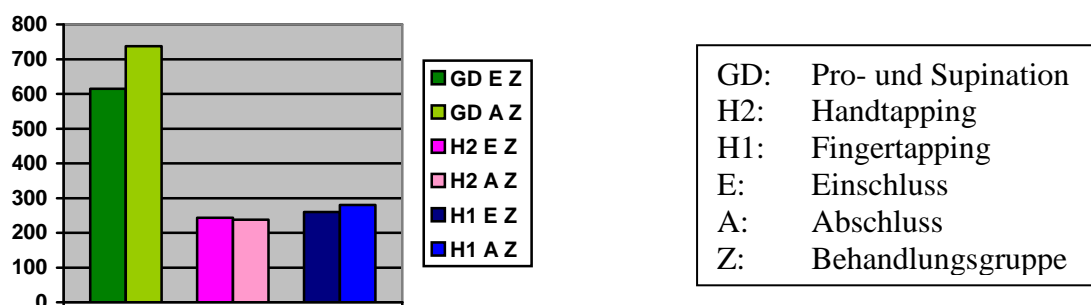


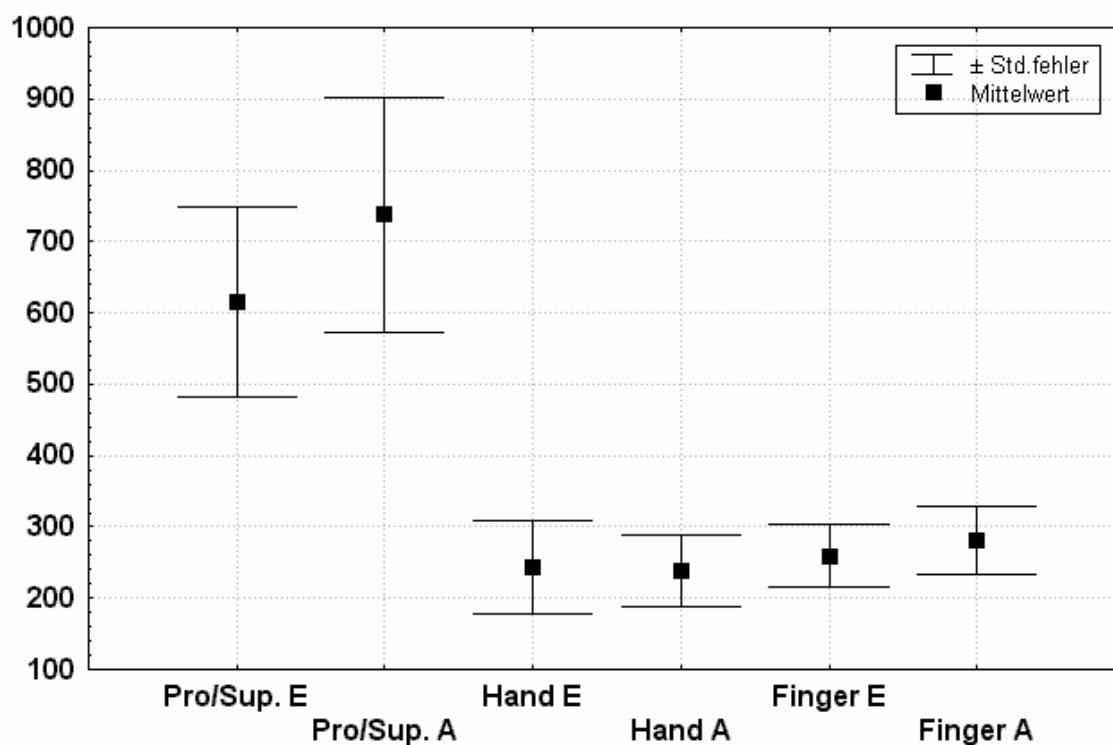
Tabelle 12: Peaks in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss

Bewegung	Einschluss	Abschluss	p-Wert
GD	615,07 (2,73; 1060,43)	737,75 (3,795; 1338,8)	0,57
H2	243,46 (6,67; 489,52)	238,07 (4,52; 467,72)	0,95
H1	259,56 (5,3; 416,35)	280,39 (3,87; 444,56)	0,76

Bezüglich des Parameters Peaks unterschieden sich für alle drei durchgeführten Bewegungen die Mittelwerte nur geringfügig (Pro-/Supination: $p = 0,57$, Handtapping: $p = 0,95$, Fingertapping: $p = 0,76$).

Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen bzgl. der Änderung des Parameters Peaks nach Therapie in Relation zur Einschlussuntersuchung ergab ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Pro- und Supination: $p = 0,2$; Handtapping: $p = 0,61$; Fingertapping: $p = 0,46$).

Abbildung 43: Peaks in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss



3.6.5. Changes

3.6.5.1. Kontrollgruppe

Abbildung 44: Anzahl der Changes (Anzahl/sec) in der Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss

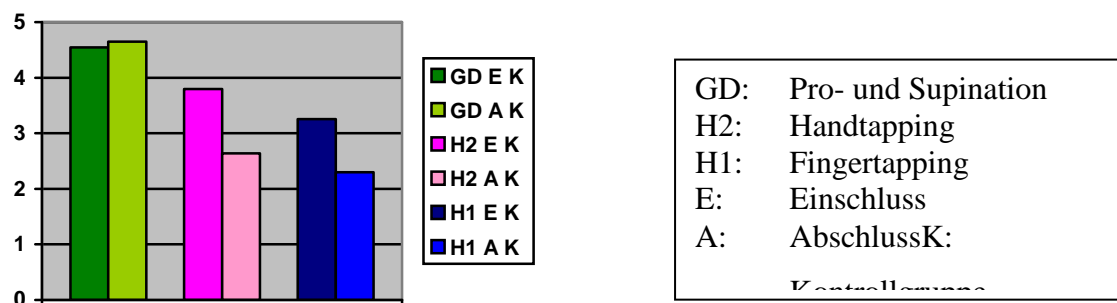
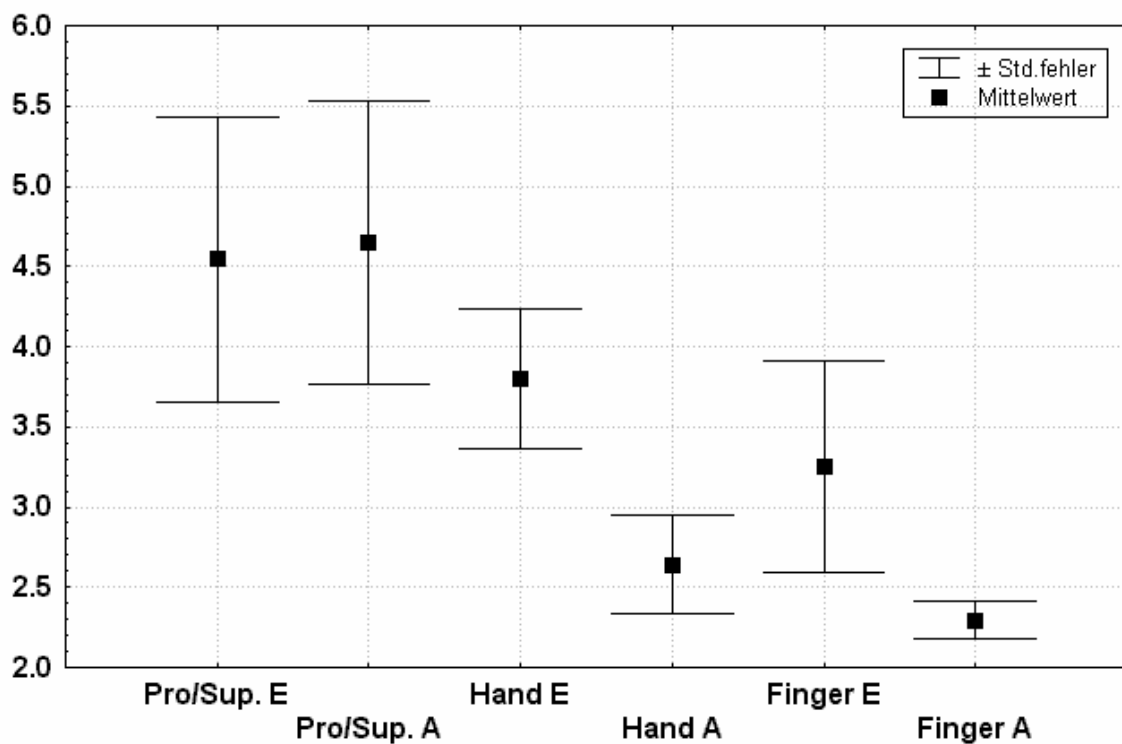


Tabelle 13: Anzahl der Changes (Anzahl/sec) in der Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss

Bewegung	Einschluss	Abschluss	p-Wert
GD	4,54 (2,385; 7,93)	4,65 (2,62; 8,6)	0,94
H2	3,80 (3,04; 5,92)	2,64 (2,17; 3,53)	0,09
H1	3,53 (2,05; 6,43)	2,30 (2; 2,58)	0,25

Für Pro- und Supination wurden im Mittel 4,54 Bewegungswechsel/sec („Changes“) bei Studieneinschluss und 4,65 bei Studienabschluss erreicht. Beim Handtapping lagen die Werte bei 3,8 Bewegungswechsel/sec zu Studienbeginn und 2,64 bei Studienabschluss. Beim Fingertapping wurden durchschnittlich 3,53 Bewegungswechsel/sec bei Studieneinschluss und 2,3 bei Studienabschluss erreicht.

Abbildung 45: Anzahl der Changes (Anzahl/sec) in der Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss



3.6.5.2. Behandlungsgruppe

Abbildung 46: Anzahl der Changes (Anzahl/sec) in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss

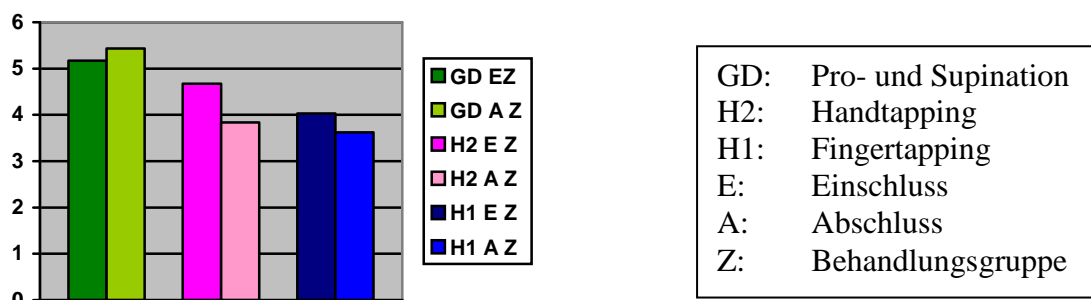


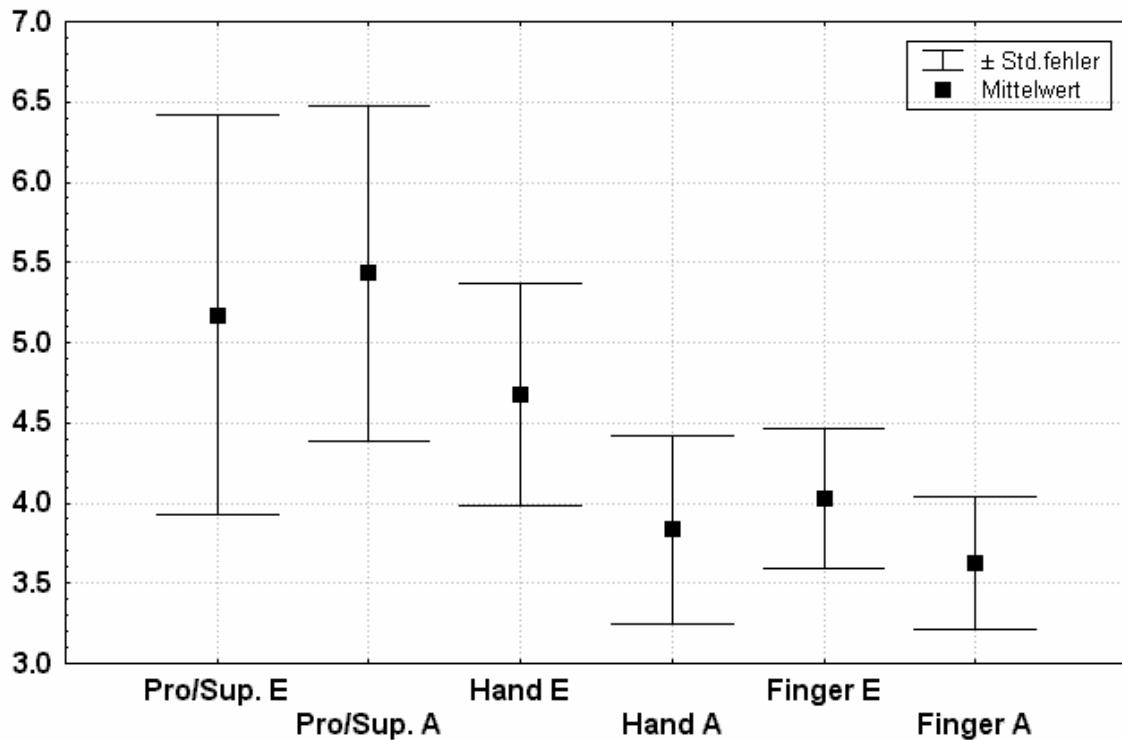
Tabelle 14: Anzahl der Changes (Anzahl/sec) in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss

Bewegung	Einschluss	Abschluss	p-Wert
GD	5,17 (2,36; 13,17)	5,43 (2,2; 11,4)	0,57
H2	4,68 (2,07; 6,81)	3,83 (2; 7,08)	0,37
H1	4,03 (2,26; 5,3)	3,63 (2; 4,93)	0,51

In der Behandlungsgruppe lagen die Mittelwerte für Pro- und Supination bei Studienein- bzw. -abschluss bei 5,17 bzw. 5,43 Bewegungswechsel/sec. Beim Handtapping lagen diese Werte bei 4,68 bzw. 3,83 Bewegungswechsel/sec, beim Fingertapping erreichten die Patienten durchschnittlich 4,03 und 3,63 Bewegungswechsel/sec jeweils zu Studienbeginn und -ende.

Der Vergleich der Mittelwerte ergab sowohl für die Kontroll- als auch die Behandlungsgruppe kein signifikantes Ergebnis. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen bzgl. der Änderung des Parameters Changes nach Therapie in Relation zur Einschlussuntersuchung zeigte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede (Pro- und Supination: $p = 0,8$; Handtapping: $p = 0,61$; Fingertapping: $p = 0,77$).

Abbildung 47: Anzahl der Changes (Anzahl/sec) in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss



3.7. VERTRÄGLICHKEIT DER ZINKTHERAPIE / ZINKSPIEGEL UNTER THERAPIE

Unter der Therapie mit Zink kam es weder in der Behandlungsgruppe noch in der Kontrollgruppe zu einem Anstieg der Zinkkonzentration im Serum (Behandlungsgruppe: $15 \pm 2,6 \mu\text{g/l}$ vs. $14,6 \pm 3,2 \mu\text{g/l}$; Kontrollgruppe: $16,3 \pm 2,2 \mu\text{g/l}$ vs. $13,7 \pm 3,5 \mu\text{g/l}$). Mögliche Nebenwirkungen einer Zinküberdosierung oder -unverträglichkeit sind gastrointestinale Beschwerden, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Schmerzen im Abdomen sowie ein metallischer Geschmack auf der Zunge. Des weiteren kann es bei einer übermäßigen Zinkzufuhr zu einer beschleunigten Atmung, zu Kreislaufschwäche und zum Koma kommen. Bei einer chronischen Vergiftung, die durch eine länger andauernde Zufuhr von Zink bedingt sein kann, kann es durch Wechselwirkungen zwischen Kupfer und Zink bei der Zinkresorption durch den daraus resultierenden Kupfermangel zu einer hypochromen Anämie kommen (medicine worldwide 2005). Bei keinem der Patienten der Behandlungsgruppe kam es

unter der Therapie mit 25 mg Zink (Brausetablette) über 3 Monate zu solchen Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitserscheinungen.

4. DISKUSSION

4.1. EFFEKT VON ZINK AUF DAS RIECHVERMÖGEN

Das Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit ist, dass es in Bezug auf das eingeschränkte Riechvermögen bei Parkinson-Patienten durch eine orale Zufuhr von 25 mg Zink pro Tag über einen Zeitraum von drei Monaten weder zu einer signifikanten Verbesserung der Riechfähigkeit noch zu einer Verbesserung der motorischen Symptome gekommen ist.

Bereits vor mehr als 25 Jahren wurde festgestellt, dass 70–90% der an Morbus Parkinson erkrankten Patienten bereits im Frühstadium an einer Riechstörung leiden (Ansari und Johnson 1975, Ward et al. 1983, Müller et al. 2003). Dass dies aber ein relativ unbekanntes Symptom der Parkinson-Erkrankung ist, könnte daran liegen, dass zum Einen der allmähliche Verlust der Riechfähigkeit den Patienten nicht wirklich bewusst ist oder zum Anderen, dass der Leidensdruck bezüglich der Hyposmie im Vergleich zu den motorischen Einschränkungen geringer ist. Dabei kann es durch den Verlust der Geruchsempfindung zu unterschiedlichen Folgeerscheinungen kommen: Einerseits kommt es durch die gestörte Geruchsempfindung auch zu Geschmacksbeeinträchtigungen, sie verlieren die Lust am Essen, gehen seltener aus und vernachlässigen soziale Kontakte, was bis hin zu depressiven Verstimmungen führen kann. Andererseits kann es durch die reduzierte Nahrungsaufnahme (auch bedingt durch Beeinträchtigung des Schluckvorgangs und durch zahlreiche Medikamenteneinnahmen) zu Gewichtsverlust und Mangelerscheinungen kommen. Eine Bedrohung stellt schließlich auch das Nichterkennen von mit Riechen assoziierten Gefahren dar, wie z.B. Rauch bei einem Brand, ausströmendes Gas oder verdorbenes Essen (Mann und Lafreniere 2003).

Die Riechstörung tritt v.a. beim idiopathischen Parkinson-Syndrom auf, in abgeschwächter Form auch bei der Multisystematrophie, während das Riechvermögen bei corticobasaler Degeneration und progressiver supranukleärer Blickparese hingegen meist normal ist (Wenning et al. 1995, Müller et al. 2003).

Bei den an dieser Studie teilnehmenden Patienten handelte es sich um in der Klinik für Neurologie untersuchte, an M. Parkinson erkrankte Patienten, bei denen aufgrund anamnestischer Angaben und klinischer Untersuchungsergebnisse die oben genannten

atypischen Parkinson-Syndrome -soweit zu Lebzeiten möglich- ausgeschlossen wurden. Die Riechstörung beim Morbus Parkinson ist unabhängig von der Erkrankungsdauer und -schwere und tritt wahrscheinlich früh im Krankheitsverlauf auf (Wszolek und Markopolou 1998, Double et al. 2003). Müller et al. (2003) sowie Stiasny et al. (2005) gehen sogar von einem möglichen Erstsymptom der Krankheit aus. Statistisch gesehen ist die Riechstörung nach der Hypo- bzw. Akinese zusammen mit dem Tremor das zweithäufigste Merkmal beim Morbus Parkinson (Double et al. 2003).

Darüber, ob sich die Riechstörung mit zunehmender Krankheitsdauer verändert, herrscht eine uneinheitliche Datenlage. Doty et al. (1992) gehen davon aus, dass die Riechstörung sich im Laufe der Erkrankung nicht verändert, sie unabhängig ist von on- und off-Phasen der Patienten (Doty et al. 1995), und nicht in Beziehung zu motorischen oder kognitiven Symptomen steht, die bei Parkinson-Patienten auftreten und sich im Krankheitsverlauf typischerweise verschlechtern (Doty et al. 1992). Die von Doty et al. (1995) beschriebene Unabhängigkeit von on- und off-Phasen ließ es zu, dass die an der Studie teilnehmenden Patienten nicht an feste Untersuchungszeitpunkte nach Medikamenteneinnahme gebunden waren, sondern die Untersuchung flexibel gestaltet werden konnte.

Laut einer 2003 veröffentlichten Studie von Müller et al. scheint es aber nun möglicherweise doch eine Veränderung des Riechvermögens im Krankheitsverlauf zu geben. Untersucht wurden 69 Patienten mit idiopathischem Parkinson-Syndrom mittels chemosensorisch evozierten Potenzialen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung wiesen darauf hin, dass es zu einer Progression des Riechverlustes mit zunehmender Krankheitsdauer kommt (Müller et al. 2003).

In die vorliegende Studie wurden Patienten mit unterschiedlich langem Krankheitsverlauf eingeschlossen, die durchschnittliche Erkrankungsdauer betrug 6,3 Jahre. Allerdings lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer in der Kontrollgruppe mit 3,7 Jahren versus 8,3 Jahren in der Behandlungsgruppe deutlich niedriger.

Die in Studie von Müller et al. (2003) beschriebene Progression der Störung der Geruchsempfindung liess sich anhand der hier vorgelegten Studie weder in der Behandlungs- noch in der Kontrollgruppe zeigen, was möglicherweise an der kleinen Fallzahl und dem kurzen Beobachtungszeitraum lag. Die in beiden Patientengruppen

gesehene Abnahme der Riechschwelle könnte jedoch auf eine gewisse Progression der Riechstörung im Krankheitsverlauf hinweisen.

Bezüglich des Identifikationsvermögens schnitt die Kontrollgruppe etwas besser ab als die Behandlungsgruppe, wobei die durchschnittliche Erkrankungsdauer in der Kontrollgruppe deutlich unter der der Behandlungsgruppe liegt. Auch hier könnte man vermuten, dass womöglich doch eine Progression der Störung des Geruchsempfindens mit zunehmender Krankheitsdauer vorliegt. Eine weitere mögliche Erklärung für das schlechtere Abschneiden der Behandlungsgruppe könnte die bei längerer Krankheitsdauer auftretende kognitive Beeinträchtigung sein, die den Test für die Patienten erschwert. Des Weiteren könnten sich beide Patientengruppen bezüglich des Riechvermögens annähernd gleich im 3-Monats-Intervall verhalten, Zink jedoch zu einer Progression der Riechstörung führen.

Weiterhin unterstützen unsere Beobachtungen die Annahme, dass es sich bei der Hyposmie um ein häufiges Symptom der Parkinson-Erkrankung handelt.

Zu Beginn der Erkrankung treten die Symptome der Parkinson-Erkrankung häufig einseitig auf. Die zu diesem Zeitpunkt meist schon feststellbare Störung der Geruchsempfindung ist hingegen beidseits vorhanden, wenn auch zum Teil in unterschiedlicher Ausprägung (Doty et al. 1992, Double 2003).

Dies liess sich bei den Patienten dieser Studie nicht nachvollziehen, denn in der bei der Einschlussuntersuchung durchgeführten Befragung waren sich zum Einen nicht alle ihrer Riechstörung bewusst und konnten daher auch keine Aussage zu Beginn und Schweregrad treffen, zum Anderen konnten von den Patienten, die sich ihrer Riechstörung bewusst waren, keine Angaben gemacht werden, ob ihre Riechstörung ein- oder beidseitig aufgetreten war. Insgesamt beschrieben acht Patienten der Zink- und vier der Kontrollgruppe ihr Riechvermögen subjektiv als vermindert.

Eventuell vorhandene Asymmetrien bezüglich der Geruchsstörung haben keine Beziehung zu der von motorischen Symptomen betroffenen Körperhälfte, stellten Doty et al. (1992) und Double (2003) fest. Hierauf weist auch diese Studie hin.

Die Pathogenese der Riechstörung beim Morbus Parkinson ist bis heute nicht geklärt. Ansari und Johnson (1975) erläuterten, dass das Riechvermögen von verschiedenen Faktoren abhängt, die berücksichtigt werden müssten. Dazu zählten sie das Alter der Patienten, endokrine Störungen, Rauchgewohnheiten und die Einnahme von Medikamenten. Alle diese Einflussgrößen müssten bei der Beurteilung der

Riechstörung in Betracht gezogen werden. Dazu stellten Liberini et al. (2000) fest, dass im Alter das Riechvermögen sowohl bei Männern als auch bei Frauen generell abnehme, allerdings seien die Männer stärker betroffen. Die Abnahme des Riechvermögens beginne bei beiden Geschlechtern zumeist in der 7. Lebensdekade.

Hinsichtlich der Medikamente gibt es mittlerweile eine Vielzahl von Wirkstoffen, die eine gestörte Geruchsempfindung verursachen, dazu zählen β -Blocker, Lovastatin, Diltiazem, Enalapril und Methotrexat (Mann und Lafreniere 2003).

Von den Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, nahmen drei einen β -Blocker zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie ein, die anderen oben genannten Wirkstoffe waren nicht vertreten. Insgesamt gab es lediglich zwei Raucher, jeweils einen in der Zink- und Kontrollgruppe.

Zunächst vermutete man, dass auch die Anti-Parkinson-Medikamente eine Riechstörung hervorrufen könnten. Ende der Achtziger Jahre wurde zuerst für Levodopa nachgewiesen, dass dieses Medikament keine Riechstörungen verursacht (Quinn et al. 1987). Allerdings räumten Barz et al. (1997) ein, dass L-Dopa möglicherweise doch das Riechvermögen beeinflussen könnte. Dieser Effekt sei aber vermutlich nur auf komplexe Riechvorgänge wie die Identifikation beschränkt und spiele lediglich eine untergeordnete Rolle.

In weiteren Studien wurde dann für weitere Anti-Parkinson-Medikamente der Nachweis erbracht, dass diese keinen Einfluss auf das Riechvermögen haben (Barz et al. 1997, Doty et al. 1992, Double et al. 2003).

Die olfaktorischen Defizite sind -was das Identifikationsvermögen betrifft- nicht für alle Duftstoffe gleich stark ausgeprägt. Double et al. (2003) stellten fest, dass die Identifikation der Duftstoffe Nelke und Orange nahezu unbeeinflusst bleiben. Ananas, Pizza, Anis und Lakritze seien hingegen stark betroffen. Auch Daum et al. (2000) stellten fest, dass die Duftstoffe von Banane und Ananas gut geeignet seien, um Parkinson-Patienten mit Riechstörungen von Kontrollen zu unterscheiden. Orange, Nelke, Rose und Zitrone seien dagegen weniger gut geeignet. Der von der Firma Burghardt entwickelte Riechtest „Sniffin’ Sticks“ testet nun bis auf den Pizza-Duft alle oben aufgeführten Duftstoffe, von denen somit ca. 50% geeignet sind, Parkinson-Patienten mit Geruchsstörungen von Patienten ohne Geruchsstörung zu unterscheiden.

Eine Theorie zur Ursache der Riechstörung ist der erniedrigte Zinkspiegel im Liquor bei Parkinson-Patienten (Forsleff et al. 1999). Ein akuter Zinkmangel führt zu einer gestörten Geruchs- und Geschmacksempfindung (Schmidt, Bayer 1983).

Im Tierversuch führt Zinkmangel zu pathologischen Veränderungen des olfaktorischen Epithels, eine Erscheinung, die schließlich auch für den Menschen nachgewiesen werden konnte (Henkin et al. 1999).

Mitverantwortlich für die Abnahme des Geruchs- und Geschmackssinnes ist vermutlich der Mangel an einem Enzym, welches lediglich im Parotissekret enthalten ist. Hierbei handelt es sich um Gustin, ein Zink-Metalloprotein (identisch mit der Carboanhydrase VI). Bei einem Mangel an Zink kommt es zur verminderten Bildung dieses Enzyms und damit zu einer reduzierten Geruchs- und Geschmacksempfindung. Im Tierversuch an Ratten wurde gezeigt, dass Zinkmangel zu einer Abnahme der sekretorischen Funktion der submandibulären Drüsen und zu einer Abnahme der Carboanhydrase-VI-Aktivität führt. Substituiert man nun bei Patienten mit einem erniedrigten Gustinspiegel Zink, so bewirkt dies eine Korrektur der Riechstörung (Henkin et al. 1999). Diese der aktuellen Studie zugrundeliegende Rationale konnte an unseren Parkinson-Patienten nicht bestätigt werden. Es kam in beiden Patientengruppen zu keiner eindeutigen Veränderung im Zink-Tally-Test im Vergleich Studienbeginn und -abschluss.

Geruchs- und Geschmacksstörungen sind allerdings nicht die einzigen Symptome eines Zinkmangels. Es kann ausserdem zu verschiedenen dermatologischen Manifestationen kommen, wie zum Beispiel zu Hyperkeratosen vor allem an Knie, Ellbogen und perioral, zu atrophischen Veränderungen der gastrointestinalen Mukosa und konsekutiv zu Diarrhoen und Stuhl-Inkontinenz. Des Weiteren kann sich ein Zinkmangel als emotionale Labilität, Apathie und Depression manifestieren und zu geringer Sexualhormonkonzentration, verringerter Spermienzahl und folglich zu Infertilität führen. Auch kann es zu einer Immunsuppression mit Infektanfälligkeit und verzögerter Wundheilung kommen (Solomons 1998). Anamnestisch konnte bei keinem der in der vorgelegten Arbeit eingeschlossenen Patienten eines dieser Symptome gezeigt werden.

Möglicherweise kommt es durch den Zinkmangel zu einer verminderten Aktivität der Zink- und Kupfer-abhängigen Superoxiddismutase, die physiologischerweise für die Eliminierung freier Radikale zuständig ist und normalerweise in hohen Konzentrationen

in der Substantia nigra gefunden wird. Dadurch könnte es zu einem vermehrten oxidativen Stress in der Substantia nigra kommen, der in einen Untergang dopaminerger Neurone mündet (Forsleff 1999, Lin 2001). Andererseits induziert Zink bei intranigraler Infusion im ZNS Lipid-Peroxidationen, was in oxidativem Stress resultiert, wobei allerdings beispielsweise Eisen etwa 100 mal potenter wirkt (Lin 2001). Da oxidativer Stress zu Zelltod führt, wäre es möglich, dass eine auf das ZNS-wirkende Zinksubstitution im Rahmen der Therapie der Riechstörung kontraproduktiv wirkt.

Die überaus wichtige Rolle, die Dopamin für den Riechvorgang spielt, wurde im Tierversuch gezeigt: Medikamente, die direkt oder indirekt die dopaminerge Transmission erhöhen (z.B. Amphetamine), stimulieren das Riechverhalten. Hingegen tritt bei Dopaminantagonisten (z.B. Sulpiride) der gegenteilige Effekt auf (Liberini et al. 2000).

1992 entdeckten Daniel und Hawkes, dass es sowohl bei Morbus Alzheimer als auch bei Morbus Parkinson zu charakteristischen Veränderungen in Tractus und Bulbus olfactorius kommt: während es bei Alzheimer-Patienten zu einem „Durcheinander“ von Neurofibrillen und neuronalem Zellverlust kommt, wurden bei Parkinson-Patienten Lewy-Körperchen im Bulbus olfactorius entdeckt. Ausserdem wurde eine Abnahme der Neurone im Nucleus olfactorius anterior entdeckt, die eng mit der Krankheitsdauer korrelierte. Die klinische Ausprägung der Riechstörung selber korrelierte allerdings nicht mit Dauer und Schwere der Erkrankung. Desweiteren zeigte auch der Nucleus olfactorius anterior eine Infiltration mit Lewy-Körperchen und einen Verlust der normalen Architektur. Bei Patienten mit langer Krankheitsdauer war die Zahl der Neurone im Nucleus olfactorius anterior dramatisch reduziert: nur 5-10% der mittleren Anzahl von Neuronen im Vergleich zu Kontrollpersonen waren nachweisbar. Dabei zeigten Patienten mit kurzer Krankheitsdauer deutlich weniger geschädigte Neurone. Die Lewy-Körperchen, die im Tractus und Bulbus olfactorius gefunden wurden, waren in ihrer Morphologie und ihren Charakteristika identisch zu denen, die im cerebralen Kortex gefunden wurden. Allerdings fehlte ihnen die dreischichtige Struktur derer, die bei Morbus Parkinson in der Substantia nigra gefunden werden. Bei Patienten, die an Morbus Parkinson erkrankt sind, finden sich diese Lewy-Körperchen auch im Hypothalamus, Cingulum, Hippocampus, der Amygdala und im frontotemporalen Kortex. Dies sind Strukturen, die zum olfaktorischen System oder zum Rhinencephalon

gehören. Das olfaktorische Epithel wurde allerdings nicht systematisch in Bezug auf Lewy-Körperchen oder andere Abnormalitäten untersucht (Pearce et al. 1995).

Insgesamt bleibt die Bedeutung dieser neuropathologischen Untersuchungen hinsichtlich der Ursache der Hyposmie bei Parkinson-Patienten unklar: die Hyposmie ist wahrscheinlich ein Frühsymptom und weist keine eindeutige Korrelation zur Krankheitsdauer beim Morbus Parkinson aus, obwohl bereits neuronaler Zelltod im Bulbus olfactorius auftritt. Nach Abschluß der vorliegenden Studie wurden von Höglinger et al. (2004) beschrieben, dass es bei Parkinson-Patienten zu einer verringerten Proliferation von neuronalen Vorläuferzellen u.a. im Riechhirn kommt. Dies wäre eine weitere Alternative, mit der man die Hyposmie bei Parkinson-Patienten erklären könnte.

2001 untersuchten Sobel et al. die „Schnüffelfähigkeit“ von Parkinson-Patienten, das heisst den Luftstrom, der durch die Nase eingeatmet werden kann. Je grösser dieser Luftstrom ist, desto besser ist die Riechleistung. Die Hypothese von Sobel et al., dass dieser Luftstrom aufgrund motorischer Defizite der Parkinson-Patienten eingeschränkt und damit Ursache der Riechstörung sein könnte, konnte nicht bestätigt werden. Der Versuch, das einzuatmende Luftvolumen der Patienten zu erhöhen, brachte keine signifikante Verbesserung der Riechleistung (Sobel et al. 2001).

Als häufigste Ursachen von Riechstörungen wurden in einer Studie mit 202 Patienten, die an einer solchen Riechstörung litten, folgende Erkrankungen benannt: Erkrankungen der Nasennebenhöhlen (39%), Schädel-Hirn-Trauma (30%), Infektionen des oberen Respirationstraktes und Medikamente (siehe oben). Als weitere Gründe wurden Obstruktionen, Infektionen und zentrale Störungen, genannt (Mann und Lafreniere 2003).

Um eine der oben genannten Erkrankungen als Ursache der Riechstörung auszuschliessen, wurden die Patienten zu Beginn der Studie in der Klinik für Hals-Nasen- und Ohrenheilkunde der Philipps-Universität Marburg untersucht. Bestand der Verdacht auf eine andere Ursache als M. Parkinson für die Störung des Geruchsempfindens, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen. Ebenso wurde mit anamnestisch erhobenem Verdacht auf eine nicht- parkinsonbedingte Riechstörung verfahren.

Die am meisten gebräuchliche und effektive Therapie bei Riechstörungen besteht in der Applikation von Kortikosteroiden, was allerdings bei sensorisch-neuronalen Störungen nicht wirksam ist. Der Therapieansatz, Patienten mit Riechstörungen mit Zink zu behandeln, beruht auf der Tatsache, dass Zink bei Geschmacksstörungen wirksam ist. Der Geschmacks- und der Geruchssinn hängen eng zusammen, beides sind chemotaktische Sinne und die olfaktorischen und gustatorischen Rezeptorzellen haben regenerative Kapazität. Der Effekt von Zink scheint durch die Regeneration von Rezeptorzellen der Geschmacksknospen hervorgerufen zu werden, vermutlich wirkt ein ähnlicher Effekt auch bei Riechzellen (Aiba et al. 1998).

Allerdings wurde in dieser Studie von Aiba et al. 1998 auch festgestellt, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Serum-Zinkwert vor Therapie und der Verbesserung der Riechfähigkeit durch Zinkgabe gibt. Durch den Parameter Zink im Serum wird jedoch nicht der komplette Zink-Gehalt des Körpers wiedergegeben (Aiba et al. 1998). Dies liegt darin begründet, dass der Grossteil des im Körper vorhanden Zinks in den unterschiedlichsten Organen vorkommt, dazu zählen Leber, Muskulatur und Knochen. Ausserdem wird es im olfaktorischen Epithel und in Erythrozyten gefunden (Henkin et al. 1999).

Bei der Bestimmung des Serum-Zinkwertes kann es zu falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen kommen. Falsch positive Werte können durch Medikamente und Infektionen, falsch negative Ergebnisse durch Hämolyse oder externe Kontamination angezeigt werden.

Diese Beobachtungen könnten erklären, warum wir keinen relevanten Anstieg des Zinkspiegels im Serum der Patienten in der Behandlungsgruppe beobachten konnten. Es kann jedoch auch nicht ausgeschlossen werden, dass 25 mg Zink/d keine ausreichende Dosierung darstellt, um einen Anstieg des Zinkspiegels bzw. eine Besserung des Riechvermögens in Parkinson-Patienten zu erzielen. Es wurde allerdings mit Bedacht eine relativ geringe Dosis gewählt, da sich in einer Studie ein erhöhter Zinkgehalt in der Substantia nigra von Parkinson-Patienten gezeigt hatte (Dexter et al. 1991), der wie bereits beschrieben zu oxidativem Stress und Zelltod führt.

Außer der Bestimmung des Zinkgehaltes im Serum kann die Konzentration in verschiedenen anderen Medien bestimmt werden. Dazu gehört die Bestimmung in verschiedenen Blutzellen (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten), im Speichel, in Haaren, Nägeln, Urin und in der Wangenschleimhaut. Alle diese Test haben eine

limitierte Validität und Reliabilität, eine gute Alternative bieten daher funktionelle Tests, die die Aktivität von Metalloenzymen wiedergeben (Solomons 1998). Ein solcher Test ist auch der in dieser Studie verwendete Zink-Tally-Test, bei dem anhand des Geschmackes der funktionelle Zinkstatus der Patienten bestimmt wurde. Trotzdem wurde bei allen Patienten Kontrollen der Laborparameter einschließlich des Kupferspiegels durchgeführt, die keine Auffälligkeiten ergaben. Die fehlende Besserung im Zink-Tally-Test weist möglicherweise ebenfalls auf eine zu geringe Dosierung des Zinks in dieser Situation hin.

4.2. EFFEKT VON ZINK AUF DIE MOTORIK

1887 entwickelte der amerikanische Fotograf Edward Muybridge ein System aus mehreren, nacheinander auslösenden Fotoapparaten, um eine menschliche Bewegung zu analysieren. Seither wurden immer wieder sowohl von Forschern als auch von Künstlern die unterschiedlichsten Verfahren zur Aufzeichnung und Analyse von Bewegungen weiterentwickelt. Die Verfahren reichten von Videosystemen, die allerdings keine quantitativ vergleichbaren Ergebnisse lieferten, über Kräftermessungen bis hin zu ein-, zwei- und dreidimensionalen Bewegungsmessungen.

Um ein solches dreidimensionales Bewegungsmesssystem handelt es sich bei dem in dieser Studie verwendeten Gerät CMS 50 der Firma Zebris, Isny. Hierbei werden akustische Signale, die von aktiven Markern gesendet werden, verarbeitet. Im Gegensatz dazu gibt es auch videogestützte dreidimensionale Bewegungsmesssysteme, die sequenziell infrarote Lichtimpulse aussenden, die dann von einem kameraähnlichen Positionsdetektor lokalisiert werden.

Der Vorteil der akustischen Signalverarbeitung liegt zum Einen darin, dass diese Art der Verarbeitung weniger komplex und damit deutlich weniger störanfällig ist als die Verarbeitung optischer Signale. Zum Anderen sind den einzelnen Markern die Positionssignale eindeutig zuzuordnen, das heißt es kann eine räumliche Position direkt in Form von Koordinaten übermittelt werden. Ein Nachteil des akustischen Verfahrens besteht darin, dass die Marker über Kabel mit der Elektronik verbunden sein müssen, was die Bewegung einschränkt. Insgesamt arbeiten akustische Systeme zwar deutlich langsamer als optische, sind aber kostengünstiger, ermöglichen eine Online-Darstellung und direkte Berechnung der Koordinaten ohne Zwischenschritte und machen somit eine

Kontrolle der Markerkoordinaten mit einem herkömmlichen Computer möglich. Unter Umständen können abgewandte oder verdeckte Marker ein Problem sein, allerdings verfügt das Messsystem über einen relativ großen Toleranzbereich, in dem das akustische Signal trotz Abweichung von der Idealposition empfangen wird, der Abstrahlwinkel der Ultraschallimpulse beträgt $\pm 60^\circ$. Von Vorteil ist weiterhin, dass selbst bei einer Änderung der Position des Messaufnehmers keine Neueichung notwendig wird, sondern regulär mit der Messung fortgefahren werden kann.

Die maximale Summenabtastrate des CMS 50 beträgt 200 Hz, solange sich keiner der Marker in einem Abstand von mehr als einem Meter zum Messaufnehmer befindet. Daraus resultiert eine maximale Abtastrate von 66 Hz bei drei verwendeten Markern. Bei schnellen, willkürlich ausgeführten Bewegungen werden meist Frequenzen von mehr als 6 Hz nicht erreicht, so dass diese Abtastrate ausreichend ist. In der vorliegenden Studie wurde tatsächlich der Wert von 6 Hz nur einmal überschritten, und zwar lediglich um 0,67 Hz in der Behandlungsgruppe bei Studieneinschluss bei der Bewegung Handtapping.

In der vorliegenden Studie wurden drei Bewegungen untersucht: 1. Diadochokinese, 2. Handtapping und 3. Zeigefingertapping. Analysiert wurden vier Parameter, von denen zwei ein Maß für die Schnelligkeit und zwei ein Maß für die Gleichmäßigkeit der Bewegungen darstellten. Zu den Geschwindigkeitsparametern zählen die Frequenz und die maximale Geschwindigkeit („Peaks“), zu den Gleichmäßigkeitsparametern die Anzahl der Geschwindigkeitswechsel von mehr als 3% („Changes“) und die Zeit bis zum Erreichen der Maximalgeschwindigkeit („Times“). Ein Parameter, der die Geschwindigkeit beschreibt, ist gut geeignet für eine globale Charakterisierung der Bewegung. Um unterschiedliche Aspekte der Bewegung zu erfassen, sind aber Parameter der Gleichmäßigkeit deutlich besser geeignet (Hermsdörfer 1999, Hermsdörfer 2002, Fa. Zebris 2004).

Hermsdörfer (2002) stellte fest, dass mit dem Bewegungsmesssystem der Firma Zebris erstmals die Voraussetzungen geschaffen waren, drei unterschiedliche Bewegungen (Diadochokinese, Hand- und Fingertapping) miteinander vergleichen zu können, da sie frei und ohne Widerstand ausgeführt wurden. Bisher wurden Bewegungen untersucht, indem entweder mechanische Widerstände überwunden oder Wegstrecken zurückgelegt

werden mussten, woraus eine schlechte Vergleichbarkeit der einzelnen Bewegungsabläufe resultierte.

Des Weiteren kam Hermsdörfer zu dem Ergebnis, dass bisher zwar vor allem die Frequenzen zur Beurteilung des Ausmasses der Bewegungsstörung herangezogen wurden, die Anzahl der Geschwindigkeitswechsel aber eine bessere Aussagekraft haben.

Joebges et al. (2003) untersuchten dazu eine Gruppe von 14 Parkinson-Patienten und 14 Kontrollpersonen mittels des UPDRS und einer dreidimensionalen Bewegungsanalyse der Firma Zebris. Sie entdeckten, dass die Anzahl der Geschwindigkeitswechsel und die Zeit bis zum Erreichen der Maximalgeschwindigkeit deutlich besser mit den ermittelten UPDRS-Werten korrelierten als die Frequenz und die erreichte Maximalgeschwindigkeit und kamen zu dem Schluss, dass vor allem die beiden erstgenannten Parameter geeignet sind, den Krankheitszustand der Patienten zu erfassen. Der Vergleich zwischen den beiden Gruppen der vorliegenden Studie bezüglich der Änderung aller vier Parameter nach Therapie in Relation zur Einschlussuntersuchung ergab keine signifikanten Unterschiede.

In der vorgelegten Arbeit kam es jedoch sowohl in der Kontroll- als auch in der Behandlungsgruppe zu einer Verbesserung bezüglich des Parameters Times im Verlauf der Untersuchung, was möglicherweise auf einen Trainingseffekt zurückzuführen ist.

Vergleicht man die UPDRS-Scores der Kontrollgruppe mit denen der Behandlungsgruppe, so fällt auf, dass zum Einen schon der Ausgangswert bei Studieneinschluss in der Behandlungsgruppe höher ist als in der Kontrollgruppe. Zum Anderen kommt es in der Behandlungsgruppe zu einer deutlicheren Verschlechterung des UPDRS-Scores von Einschluss- zu Abschlussuntersuchung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis mag mit der bereits initial höheren Krankheitsschwere in der Behandlungsgruppe in Zusammenhang stehen.

An gesunden Probanden wurden die Frequenzen der drei oben genannten Bewegungen sowie den Einfluss des Geschlechts und des Alters auf diesen Parameter untersucht und kamen zu folgenden Ergebnissen:

Im direkten Vergleich konnten für die oben genannten Bewegungen ansteigende Frequenzen in der Reihenfolge Diadochokinese, Finger- und Handtapping gezeigt werden. Ursache für die niedrige Frequenz bei der Diadochokinese ist wohl die hohe Anzahl der beteiligten Muskeln bei dieser Art der Bewegung, die eine komplexere Innervation von Agonisten und Antagonisten im Vergleich zur Tappingbewegung erforderlich macht. Des Weiteren werden bei Pro- und Supinationsbewegungen größere Massen bewegt als beim Hand- und Fingertapping. Die höheren Frequenzen bei Tappingbewegungen können dadurch erreicht werden, dass im Gegensatz zur Diadochokinese kein aktives Bremsen an den Umkehrpunkten notwendig ist, sondern die Flexionsbewegungen passiv durch die Tischplatte abgebremst werden, wodurch ein Geschwindigkeitsvorteil erreicht wird. Die höchsten Frequenzen können beim Handtapping erzielt werden. Der Vorteil gegenüber dem Fingertapping liegt darin begründet, dass bei der Tappingbewegung eines einzelnen Fingers die übrigen Finger der ausführenden Hand durch die intrinsische Handmuskulatur zur Vermeidung von Mitbewegungen stabilisiert werden müssen, was wiederum eine komplexere Innervationsleistung bedeutet (Hermsdörfer et al. 1999, Hermsdörfer 2002).

Gesunde Probanden, die bei der Bewegung Handtapping besonders hohe Frequenzen erreichten, erzielten auch beim Fingertapping hohe Frequenzen. Vergleichbare Personen, die beim Handtapping niedrige Frequenzen erzielten, konnten auch beim Fingertapping nur geringere Frequenzen erreichen. Die Frequenzen der Diadochokinese blieben bei beiden Versuchspersonengruppen im Mittelmaß, zeigten keine signifikante Zu- oder Abnahme der Maximalfrequenz bei höheren oder niedrigeren erreichten Frequenzen bei Tappingbewegungen. Es besteht also eine deutliche Korrelation zwischen Hand- und Fingertapping, die Diadochokinese bleibt davon unbeeinflusst.

Mit zunehmendem Alter der Versuchspersonen konnte eine Abnahme der Frequenzen sowohl beim Hand- als auch beim Fingertapping gezeigt werden. Hinsichtlich der Frequenzänderung bei der Diadochokinese bedarf es weiterführender Untersuchungen, denn Hermsdörfer et al. (1999) fanden lediglich eine nicht-signifikante Frequenzsteigerung bei älteren männlichen Testpersonen, die eine allgemeingültige Aussage bezüglich einer Altersunabhängigkeit der Diadochokinese nicht zulässt.

Bei gesunden Versuchspersonen konnte weder für das Hand- noch für das Fingertapping eine Steigerung oder Verminderung der Frequenz in Abhängigkeit vom Geschlecht gezeigt werden. Bei der Diadochokinese fand Hermsdörfer (2002) bei weiblichen Versuchspersonen eine signifikant niedrigere Frequenz als bei männlichen Probanden. Dieser Vorteil zugunsten der Männer wurde bereits 1999 beschrieben (Hermsdörfer et al., 1999), allerdings mit der Einschränkung, dass die Testphasen jeweils nur 2-3 Sekunden andauerten. Bei Testphasen von 10-12 Sekunden erreichten die weiblichen Versuchspersonen höhere Frequenzen in der Diadochokinese, so dass auch hier weiterführende Untersuchungen notwendig sind, um die Geschlechtsabhängigkeit der Diadochokinese zu klären.

Hinsichtlich der maximalen Frequenz der in dieser Studie untersuchten Bewegungsabläufe wurde festgestellt, dass oben genannte Rangordnung (Diadochokinese < Fingertapping < Handtapping) lediglich einmal beobachtet wurde: in der Behandlungsgruppe zu Studienbeginn. Bei Studienende wurde in der Behandlungs- und zu beiden Zeitpunkten in der Kontrollgruppe folgende Reihenfolge der Frequenzen erreicht: Diadochokinese < Handtapping < Fingertapping. Allerdings war die Differenz der beiden Tappingbewegungen sehr gering, und im Gegensatz zu Hermsdörfer bestand eine deutliche Differenz zur Diadochokinese.

Die oben beschriebene Verbindung von Hand- und Fingertapping liess sich in der vorliegenden Studie sowohl für die Kontroll- als auch für die Behandlungsgruppe nachweisen. Auch zeigte sich die von Hermsdörfer festgestellte Mittelmäßigkeit und Unabhängigkeit von den Tappingbewegungen bei der Diadochokinese.

Bezüglich der Altersabhängigkeit der Bewegungen lassen sich in dieser Studie keine Schlüsse ziehen, da es sich bei den Personen der beiden Gruppen um Patienten mit einer fortschreitenden Erkrankung handelt, die zu verschiedenen Lebenszeitpunkten und in unterschiedlicher Ausprägung auftritt, Hermsdörfer jedoch gesunde und somit vergleichbare Versuchspersonen in die Studie eingeschlossen hatte. Gleiches gilt für die Geschlechtsabhängigkeit, die lediglich an bezüglich dieses Parameters vergleichbaren Versuchsgruppen untersucht werden kann, nicht jedoch anhand dieser Studie.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bereits seit vielen Jahren ist bekannt, dass an Morbus Parkinson erkrankte Patienten neben den für die Krankheit typischen motorischen Charakteristika noch weitere Symptome zeigen. Dazu zählt bei deutlich über 50% aller Parkinson-Patienten eine Einschränkung des Riechvermögens.

Der von der Firma Burghard entwickelte Riechtest „Sniffin’ Sticks“ gilt seit einigen Jahren als anerkanntes Verfahren, um Riechstörungen zu erfassen und zu quantifizieren. Die Ursachen einer Riechstörung sind vielfältig und reichen von zentralnervösen Erkrankungen über anatomische Veränderungen bis hin zu Schleimhautveränderungen. Ein weiterer Faktor, der eine Riechstörung verursachen kann, ist ein funktioneller Zinkmangel.

Da bei Parkinson-Patienten ein funktioneller Zinkmangel bekannt ist, wurden in einer offenen, kontrollierten und randomisierten Pilotstudie 16 Personen, die an Morbus Parkinson erkrankt waren, hinsichtlich einer Riechstörung und der Wirksamkeit einer 3-monatigen Therapie mit Zink (25 mg/d) untersucht. Des Weiteren wurden das Ausmaß der Bewegungsstörung und der mögliche Effekt der Zinktherapie anhand einer dreidimensionalen, ultraschallgestützten Analyse von drei Bewegungen erfasst. Untersucht wurden dabei Hand- und Zeigefingertapping sowie Diadochokinese.

Zielkriterien der vorliegenden Studie waren die Unterschiede im Identifikations- und Diskriminationsvermögen von Geruchsstoffen sowie bzgl. der Riechschwelle vor und nach der 3-monatigen Therapie mit 25 mg Zink/d.

Weitere Zielkriterien betrafen zum Einen die Bewegungseinschränkungen der Parkinson-Patienten (bestimmt anhand des UPDRS II und III), sowie die maximale Geschwindigkeit, die Zeit bis zum Erreichen der Maximalgeschwindigkeit, die Frequenz und die Häufigkeit von Geschwindigkeitswechseln innerhalb von repetitiven Bewegungen (computeranalyisierte, ultraschallgestützte Bewegungsanalyse). Zum Anderen stellten die Bestimmung des Zinkspiegels im Serum sowie die Bestimmung des funktionellen Zinkstatus mit Hilfe des Zink-Tally-Tests weitere Zielkriterien dar.

Hinsichtlich der Riechstörung kam es in allen drei Subtests weder in der Behandlungs- noch in der Kontrollgruppe zu einer signifikanten Verbesserung oder Verschlechterung der Riechleistung im Studienverlauf, wobei aufgrund des Studiendesigns allerdings keine Schlussfolgerungen mit einer ausreichenden Power gezogen werden können.

Daher können kleinere Effekte, die mit einer höheren Fallzahl und einer höheren Dosierung evtl. hätten nachgewiesen werden können, nicht ausgeschlossen werden.

In der dreidimensionalen Bewegungsanalyse wurde für die Behandlungsgruppe keine signifikante Beeinflussung der Motorik unter der Zink-Therapie beobachtet. Auch wenn dies nicht die primäre Fragestellung der vorliegenden Studie war, ist Zink demnach keine vielversprechende Behandlungsoption bezüglich der motorischen Symptome bei Parkinson-Patienten. Da es in der Kontrollgruppe innerhalb des Untersuchungszeitraumes zu einem geringgradig besseren Ergebnis bei Studienende im Vergleich zum Studienbeginn gekommen ist, ist hier möglicherweise von einem Trainingseffekt auszugehen. Mit Ausnahme des Handtappings in der Kontrollgruppe kam es allerdings in keiner der beiden untersuchten Gruppen zu einer signifikanten Verbesserung der motorischen Symptome. Auch im Vergleich der UPDRS-Scores bei Studienbeginn und -ende ist keine signifikante Veränderung in beiden Patientengruppen festgestellt worden. Deskriptiv kam es in der Behandlungsgruppe (längere Erkrankungsdauer) bei höherem Ausgangsscore eher sogar zu einer Verschlechterung im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es wäre daher nicht auszuschließen, dass Zink den evtl. aufgetretenen Trainingseffekt sogar verschlechtert. Der Vergleich zwischen den Gruppen erbrachte jedoch kein signifikantes Ergebnis.

Die orale Substitution von 25 mg Zink bei Patienten mit Morbus Parkinson scheint den Ergebnissen dieser Pilotstudie zufolge unwirksam bezüglich der Verbesserung der Hyposmie und des Aufhaltens der Progredienz der motorischen Symptomatik zu sein. Da die in dieser Studie angewandte Zink-Substitution einen peripheren Ansatzpunkt hatte, liegt die Vermutung nahe, dass die bei Parkinson-Patienten auftretende Hyposmie wahrscheinlich zentral bedingt ist. Die Ergebnisse der Pilotstudie sprechen nicht für eine Wirksamkeit von Zink bei der Parkinson-Erkrankung hinsichtlich der Olfaktion, so dass wahrscheinlich nicht der funktionelle Zinkmangel kausal mit der Hyposmie assoziiert ist, sondern eher die beobachteten degenerativen Veränderungen des Riechhirns. Hier regt die vorliegende Arbeit weitere Studien an, sich mit der Hyposmie bei Morbus Parkinson zu befassen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

Aiba, T., Sugiura, M., Mori, J., Matsumoto, K., Tomiyama, K., Okuda, F., Nakai, Y.
Effect of zinc sulfate on sensorineural olfactory disorder
Acta Otolaryngol Suppl 1998, 538; 202-204

Ansari, K.A., Johnson, A.
Olfactory function in patients with PD
J Chronic Disorder 1975, 28; 493-497

Barz, S., Hummel, T., Pauli, E., Majer, M., Lang, C.J.G., Kobal, G.
Chemosensory event related potentials in response to trigeminal and olfactory
stimulation in idiopathic Parkinson's disease
Neurology 1997, 49; 1424-1431

Berghaus, A., Rettinger, G., Böhme, G.
Duale Reihe: Hals-Nasen-Ohren Heilkunde
Hippokrates-Verlag Stuttgart 1996

Blankenfeld, H.
Dreidimensionale Bewegungsanalysen bei Bewegungsstörungen der oberen Extremität
nach Schlaganfällen
Online-Dissertation 2002
edoc.ub.uni-muenchen.de/archive/00000146/01/Blankenfeld_Hannes.pdf (23.07.2003)

Burghart Medizintechnik
Sniffin' Sticks Bedienungsanleitung (erweiterter Test)

Daniel, S.E., Hawkes, C.H.

Preliminary diagnosis of Parkinson's disease using olfactory bulb pathology

Lancet 1992, 340; 186

Daum, R.F., Sekinger, B., Kobal, G., Lang, C.J.G.

Riechprüfung mit „Sniffin' Sticks“ zur klinischen Diagnostik des Morbus Parkinson

Nervenarzt 2000, 71; 643-650

Dexter, D.T., Carayon, A., Javoy-Agid, F., Agid, Y., Wells, F.R., Daniel, S.E., Lees, A.J., Jenner, P., Marsden, C.D.

Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia.

Brain 1991, 114; 1953-1975

Double, K.L., Rowe, D.B., Hayes, M., Chan, D.K.Y., Blackie, J., Corbett, A., Joffe, R., Fung, V.S., Morris, J., Halliday, G.M.

Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test

Arch Neurol 2003, 60; 545-549

Doty, R.L., Bromley, S.M., Stern, M.B.

Olfactory testing as an aid in the diagnosis of Parkinson's disease: Development of optimal discrimination criteria

Neurodegeneration 1995, 4; 93-97

Doty, R.L., Deems, D.A., Stellar, S.

Olfactory dysfunction in parkinsonism: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration

Neurology 1988, 38; 1237-1244

Doty, R.L., Stern, M.B., Pfeiffer, C., Gollomp, S.M., Hurtig, H.I.
Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic
Parkinson's disease
Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1992, 55; 138-142

Dudel, J., Menzel, R., Schmidt, R.F. (Hrsg.),
Neurowissenschaft. Vom Molekül zur Kognition
Springer-Verlag 1996

Forsleff, L., Schauss, A.G., Bier, I.D., Stuart, S.
Evidence of functional zinc deficiency in Parkinson's Disease
The Journal of Alternative and Complementary Medicine 1999, 5; 57-64

Hawkes, C.H., Shephard, B.C., Daniel, S.E.
Olfactory dysfunction in Parkinson's disease
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1997, 62; 436-446

Henkin, R.I., Aamodt, R.L., Babcock, A.K., Agarwal, R.P., Shatzman, A.R.
Treatment of abnormal chemoreception in human taste and smell
In: Norris, D.M., eds. Perception of behavioral chemicals.
Amsterdam: Elsevier 1981; 227-261

Henkin, R.I., Martin, B.M., Agarwal, R.P.
Decreased parotid saliva Gustin/Carbonic Anhydrase VI secretion: an enzyme disorder
manifested by gustatory and olfactory disorder
The American Journal of the Medical Sciences 1999, 318/6; 380-391

Henkin, R.I., Patten, B.M., Re, P.K., Bronzert, D.A.

A syndrome of acute zinc loss. Cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia, and taste and smell dysfunction.

Arch Neurol 1975, 32; 745-751

Hernsdörfer, J.

Bewegungsmessung zur Analyse von Handfunktionen - Vorschlag einer standardisierten Untersuchung

EKN-Beiträge für die Rehabilitation

Books on Demand GmbH

München 2002

Hernsdörfer, J., Marquardt, C., Wack, S., Mai, N.

Comparative analysis of diadochokinetic movements

J Electromyography and Kinesiology 1999, 9; 283-295

Höglinger, G.U., Rizk, P., Muriel, M.P., Duyckaerts, C., Oertel, W.H., Caille, I., Hirsch, E.C.

Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease.

Nat Neurosci 2004, 7; 726-735

Hopf, H.C., Deuschl, G., Diener, H.C., Reichmann, H.

Neurologie in Praxis und Klinik – Band II

Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, New York 1999, 3., vollständig überarbeitete Auflage

http://www.m-ww.de/gesund_leben/ernaehrung/mineral_spuren/zink.html?page=2

09.01.2005

Jimenez-Jimenez, F.J., Molina, A., Aguilar, M.V., Meseguer, I., Mateos-Vega, C.J., Gonzalez-Munoz, M. J., de Bustos, F., Martinez-Salio, A., Orti-Pareja, M., Zurdo, M., Martinez-Para, M.C.

Cerebrospinal fluid levels of transition metals in patients with Parkinson's disease
J Neural Transm 1998, 105; 497-505

Joebges, M., Mrowka, M., Schimke, N., Shing, M., Dengler, R., Odin, P.
Three dimensional analysis of diadochokinetic movements of Parkinsonian patients
Acta Neurologica Scandinavica 2003, 108 (6); 415

Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C.M., Seeber, H., Pauli, E., Hummel, T.
Multicenter investigation of 1.036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining test of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds
Eur Arch Otorhinolaryngol 2000, 257; 205-211

Liberini, P., Parola, S., Spano, P.F., Antonini, L.
Olfaction in Parkinson's disease: methods of assessment and clinical relevance
J Neurol 2000, 247; 88-96

Lin, A.M.Y.
Coexistence of zinc and iron augmented oxidative injuries in the nigrostriatal dopaminergic system of sd rats
Free Radical Biology and Medicine 2001, 30 (3); 225-231

Mann, N.M., Lafreniere, D.
Anatomy and etiology of taste and smell disorders
Online-Publikation 2003 in UpToDate: www.uptodate.com (27.01.2003)

Müller, A., Abolmaali, N., Hummel, T., Reichmann, H.

Riechstörungen – ein frühes Kardinalsymptom des idiopathischen Parkinson-Syndroms

Akt Neurol 2003, 30; 239-243

Mumenthaler, M., Mattle, H.

Neurologie

Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, New York 2002, 11. überarbeitete und erweiterte

Auflage

Naumann, H.H., Scherer, H. (Hrsg.)

Differentialdiagnostik in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde

Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, New York 1998, 2., aktualisierte und neubearbeitete

Auflage

Oertel, W.H., Schulz, J.

Parkinson-Syndrome

In: Brandt, T.; Dichgans, J.; Diener, H.C. (Hrsg.)

Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen

Kohlhammer GmbH Stuttgart, 2003, 4., überarb. u. erw. Aufl., Seiten 919-963

Pearce, R.K.B., Hawkes, C.H., Daniel, S.E.

The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease

Movement Disorders 1995, 10, 3; 283-287

Poeck, K., Hacke, W.

Neurologie

Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 1998, 10. Auflage

Quinn, N.P., Rossor, M.N., Marsden, C.D.

Olfactory threshold in Parkinson's disease

Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 1987, 50; 88-89

Rauber A, Kopsch F, Leonhardt, H., Tillmann, B., Töndury, G., Zilles, K. (Hrsg.)

Anatomie des Menschen – Band III Nervensystem, Sinnesorgane

Georg-Thieme-Verlag Stuttgart, New York 1987

Schmidt, K., Bayer, W. (Hrsg.)

Die Bedeutung des Zinks in der Medizin

Verlag für Medizin Dr. Ewald Fischer, Heidelberg 1983

Schmidt, R.F., Thews, G. (Hrsg.)

Physiologie des Menschen

Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 1997, 27., korrigierte und aktualisierte Auflage

Sobel, N., Thomason, M.E., Stappen, I., Tanner, C.M., Tetud, J.W., Bower, J.M.,

Sullivan, E.V., Gabrieli, J.D.E.

An impairment in sniffing contributes to the olfactory impairment in Parkinson's disease

Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98 (7); 4154-4159

Solomons, N.W.

Zinc/Physiology, Guatemala 1998

In: Encyclopedia of human nutrition.editor-in-chief Sandler, M.J., editors Strain, J.J., Caballero, B.

Academic press 1998, 1967-1973

Stiasny-Kolster, K., Doerr, Y., Möller, J.C., Höffken, H., Behr, T.M., Oertel, W.H., Mayer, G.

Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT.

Brain 2005, 128; 126-137.

Thümler, R.

Morbus Parkinson – Ein Leitfaden für Klinik und Praxis

Springer-Verlag Berlin, Heidelberg 2002

Ward, C.D., Hess, W.A., Calne, D.B.

Olfactory impairment in PD

Neurology 1983, 33; 943-946

Wenning, G.K., Shephard, B., Hawkes, C., Petrukevitch, A., Lees, A., Quinn, N.

Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes

Acta Neurol Scand 1995, 91; 247-250

Wszolek, Z.K., Markopoulou, K.

Olfactory dysfunction in PD

Clin Neuroscience 1998, 5 (2); 94-101

Zebris Medizintechnik GmbH

Homepage der Firma Zebris, Isny

<http://www.zebris.de/3d-mess-systeme/3d-mess-systeme.html> (27.04.04)

7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Das Riechsystem mit seinen primären und sekundären Bahnen zu anderen Hirnregionen	8
Abbildung 2: Sniffin' Sticks Riechtest	14
Abbildung 3: CMS-System zur Analyse von Bewegungen im dreidimensionalen Raum	17
Abbildung 4: Diadochokinese - Messanordnung, Markerposition und Pro- und Supinationswinkel GD	18
Abbildung 5: Tappingbewegungen der Hand	19
Abbildung 6: Tappingbewegungen des Zeigefingers	20
Abbildung 7: Kontrollgruppe Riechschwelle links	24
Abbildung 8: Kontrollgruppe Riechschwelle rechts	24
Abbildung 9: Kontrollgruppe Diskrimination links	25
Abbildung 10: Kontrollgruppe Diskrimination rechts	25
Abbildung 11: Kontrollgruppe Identifikation bds.	25
Abbildung 12: Ergebnisse der zusammengefassten Riechtests in der Kontrollgruppe	27
Abbildung 13: Behandlungsgruppe Riechschwelle links	27
Abbildung 14: Behandlungsgruppe Riechschwelle rechts	27
Abbildung 15: Behandlungsgruppe Diskrimination links	28
Abbildung 16: Behandlungsgruppe Diskrimination rechts	28
Abbildung 17: Behandlungsgruppe Identifikation bds.	29
Abbildung 18: Ergebnisse der zusammengefassten Riechtests in der Behandlungsgruppe	30
Abbildung 19: Vergleich der Riechtests der beiden Patientengruppen bei Studieneinschluss	31
Abbildung 20: UPDRS II der Kontrollgruppe	32
Abbildung 21: UPDRS III der Kontrollgruppe	32
Abbildung 22: UPDRS II der Behandlungsgruppe	33
Abbildung 23: UPDRS III der Behandlungsgruppe	33
Abbildung 24: kombinierte UPDRS-Scores der Behandlungs-(Zink-) und Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss	34
Abbildung 25: Kontrollgruppe Zink-Tally-Test	35
Abbildung 26: Behandlungsgruppe Zink-Tally-Test	35
Abbildung 27: Vergleich der beiden Patientengruppen im Zink-Tally-Test	36
Abbildung 28: Frequenzen (Bewegungen/sec) in Kontroll- und Behandlungsgruppe zu Studienbeginn	38
Abbildung 29: Times (msec) in Kontroll- und Behandlungsgruppe zu Studienbeginn	39
Abbildung 30: Kontroll- und Behandlungsgruppe zu Studienbeginn	40
Abbildung 31: Changes (Anzahl/sec) in Kontroll- und Behandlungsgruppe zu Studienbeginn	41
Abbildung 32: Frequenzen (Bewegungen/sec) der Kontrollgruppe bei Studienein- und abschluss	42
Abbildung 33: Frequenzen (Bewegungen/sec) der Kontrollgruppe bei Studienein- und abschluss	43
Abbildung 34: Frequenzen (Bewegungen/sec) der Behandlungsgruppe bei Studienein- und abschluss	44
Abbildung 35: Frequenzen (Bewegungen/sec) der Behandlungsgruppe bei Studienein- und -abschluss	45

Abbildung 36: Times (msec) für die Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss	45
Abbildung 37: Times (msec) für die Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss	46
Abbildung 38: Times (msec) in der Behandlungsgruppe	47
Abbildung 39: Times (msec) in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss	48
Abbildung 40: Peaks in der Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss	48
Abbildung 41: Peaks in der Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss	49
Abbildung 42: Peaks in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss	50
Abbildung 43: Peaks in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss	51
Abbildung 44: Anzahl der Changes (Anzahl/sec) in der Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss	51
Abbildung 45: Anzahl der Changes (Anzahl/sec) in der Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss	52
Abbildung 46: Anzahl der Changes (Anzahl/sec) in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss	53
Abbildung 47: Anzahl der Changes (Anzahl/sec) in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss	54

8. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klinische Daten der Patienten in der Behandlungsgruppe	22
Tabelle 2: Klinische Daten der Patienten in der Kontrollgruppe	23
Tabelle 3: Ergebnisse des Riechtests für die Kontrollgruppe bei Studieneinschluss	26
Tabelle 4: Ergebnisse des Riechtests für die Kontrollgruppe bei Studienabschluss	26
Tabelle 5: Ergebnisse des Riechtests für die Behandlungsgruppe bei Studieneinschluss	29
Tabelle 6: Ergebnisse des Riechtests für die Behandlungsgruppe bei Studienabschluss	29
Tabelle 7: Frequenzen (Bewegungen/sec) der Kontrollgruppe bei Studienein- und -abschluss	42
Tabelle 8: Frequenzen (Bewegungen/sec) der Behandlungsgruppe bei Studienein- und -abschluss	44
Tabelle 9: Times (msec) für die Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss	46
Tabelle 10: Times (msec) in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss	47
Tabelle 11: Peaks in der Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss	49
Tabelle 12: Peaks in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss	50
Tabelle 13: Anzahl der Changes (Anzahl/sec) in der Kontrollgruppe zu Studienein- und -abschluss	52
Tabelle 14: Anzahl der Changes (Anzahl/sec) in der Behandlungsgruppe zu Studienein- und -abschluss	53

9. ANHANG

9.1. STADIENEINTEILUNG DES M. PARKINSON NACH HOEHN UND YAHR UND UNITED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS II UND III)

ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE
KLINIK FÜR NEUROLOGIE MIT POLIKLINIK

Klinik für Neurologie, Prof. Dr. W.H. Oertel, 35033 Marburg

Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel

Hausanschrift: Rudolf-Bultmann-Str. 8,
35039 Marburg (Ortenberg)

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon: (0 64 21) 28 65200

Durchwahl: (0 64 21) 28 65338

Telefax: (0 64 21) 28 67055

E-Mail: neurologie@mail.uni-marburg.de

Bearbeiter: CM

Datum:

N/ –

KLINISCHES ASSESSMENT

Patient: _____ **Name:** _____ **Vorname:** _____

geb.: _____

Datum: _____

Klinisches Stadium (Hoehn und Yahr): _____

Stadium 1: Einseitig, keine wesentliche Behinderung

Stadium 2: Beidseitig, keine Beteiligung von Kopf und Rumpf

Stadium 3: Beginnende Störung der Stellreflexe; mäßig behindert, noch begrenzt arbeitsfähig

Stadium 4: Schwere Behinderung, aber noch gehfähig

Stadium 5: An Bett oder Rollstuhl gebunden

Seitenbetonung: ☐ Rechts; ☐ Links

Erkrankungsdauer: _____ Jahre

UPDRS Teil II: on: _____ off: _____

Summe UPDRS III: on: _____ off: _____

UPDRS II

on / off

On / off

Sprache:

____/____

- 0 = Normal
 1 = Leicht beeinträchtigt, ohne Schwierigkeiten verständlich.
 2 = Mäßig beeinträchtigt, wird manchmal gebeten, Gesagtes zu wiederholen.
 3 = Schwer beeinträchtigt, wird häufig gebeten, Gesagtes zu wiederholen.
 4 = Meist unverständlich.

Speichelfluß:

____/____

- 0 = Normal.
 1 = Geringer, aber eindeutiger Überschuß an Speichel im Mund.
 nächtlicher Speichelausfluß möglich.
 2 = geringer Speichelüberschuß, geringer Speichelausfluß möglich.
 3 = Deutlicher Speichelüberschuß, beträchtlicher Speichelausfluß.
 4 = Ausgeprägter Speichelausfluß, Taschentuch oder Serviette werden ständig benötigt.

Schlucken:

____/____

- 0 = Normal.
 1 = Seltenes Verschlucken.
 2 = Gelegentliches Verschlucken.
 3 = Benötigt weiche Kost.
 4 = Benötigt Magensonde oder Gastrotomie.

Handschrift:

____/____

- 0 = Normal.
 1 = Ein wenig verlangsamt oder klein.
 2 = Mäßig verlangsamt oder klein, alle Wörter leserlich.
 3 = Schwer beeinträchtigt. Nicht alle Wörter sind leserlich.
 4 = Die meisten Wörter sind unleserlich.

Umgang mit Eßbesteck:

____/____

- 0 = Normal.
 1 = Etwas verlangsamt und ungeschickt, keine Hilfe erforderlich.
 2 = Kann die meisten Speisen schneiden, allerdings langsam und ungeschickt. Benötigt etwas Hilfe.
 3 = Speisen müssen von jemandem zerkleinert werden, kann aber noch selbst langsam essen.
 4 = Muß gefüttert werden.

An- und Auskleiden:

____/____

- 0 = Normal.
 1 = Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich
 2 = Benötigt gelegentlich Hilfe beim Knüpfen oder um in die Ärmel zu schlüpfen.
 3 = Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber einige Dinge alleine tun
 4 = Hilflös

Körperpflege:

____/____

- 0 = Normal.
 1 = Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich
 2 = Benötigt Hilfe zum Duschen oder Baden; oder sehr verlangsamt bei der Körperpflege.
 3 = Benötigt Hilfe beim Waschen, Zähneputzen, Kämmen und zur Toilette gehen.
 4 = Benötigt Dauerkatheter oder andere mechanische Hilfen.

Umdrehen im Bett:

____/____

- 0 = Normal.
 1 = Etwas langsam und ungeschickt, aber keine Hilfe nötig.
 2 = Kann sich mit großen Schwierigkeiten alleine umdrehen und die Bettdecke zurecht legen, ohne Hilfe.
 3 = Kann sich nicht alleine umdrehen oder die Decke richten, kann aber einen Ansatz dazu machen.
 4 = Hilflös.

Stürze:

____/____

- 0 = Keine.
 1 = Seltene Stürze.
 2 = Gelegentliche Stürze, seltener als einmal pro Tag.
 3 = Durchschnittlich ein Sturz pro Tag.
 4 = Stürzt öfter als einmal täglich.

"Freezing":

____/____

- 0 = Nicht vorhanden.
 1 = Seltenes "Freezing" beim Gehen, Starthemmung möglich.
 2 = Gelegentliches "Freezing" beim Gehen.
 3 = Häufiges "Freezing", dadurch gelegentlich Stürze.
 4 = Häufige Stürze wegen "Freezing".

Gehen:

____/____

- 0 = Normal.
 1 = Leichte Beeinträchtigung; vermindertes Mitschwingen der Arme oder Nachziehen eines Beines möglich.
 2 = Mäßige Beeinträchtigung, Gehen aber ohne oder mit nur geringer Hilfe möglich.
 3 = Schwere Gangstörung, Gehen nur mit Hilfe möglich.
 4 = Gehunfähig, auch mit Hilfe.

Tremor:

____/____

- 0 = Nicht vorhanden.
 1 = Leichter und seltener Tremor.
 2 = Mäßiger Tremor, unangenehm für den Patienten.
 3 = Deutlicher Tremor, bei vielen Tätigkeiten behindernd.
 4 = Schwerer Tremor, bei den meisten Tätigkeiten behindernd.

Sensorische Beschwerden:

____/____

- 0 = Nicht vorhanden.
 1 = Gelegentlich Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.
 2 = Häufig Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen, nicht sehr belastend.
 3 = Häufig schmerzhafte Empfindungen.
 4 = Quälende Schmerzen.

UPDRS III

on/off

on/off

Sprache: _____/_____

- 0 = Normal.
 1 = Leichter Verlust an Ausdruck, Deutlichkeit und/oder Lautstärke.
 2 = Monoton, verwaschen aber verständlich; mäßig beeinträchtigt.
 3 = Deutlich beeinträchtigt, schwer verständlich.
 4 = Unverständlich.

Gesichtsausdruck: _____/_____

- 0 = Normal.
 1 = Minimale Hypomimie, könnte als "Poker Face" noch normal sein.
 2 = Leichte aber sichere Verminderung des Gesichtsausdrucks.
 3 = Mäßige Hypomimie; der Mund ist zeitweise leicht geöffnet.
 4 = Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht; der Mund steht mindestens 1 Zentimeter offen.

Ruhetremor:

re Arm _____/_____ li Arm _____/_____

re Bein _____/_____ li Bein _____/_____

- 0 = Nicht vorhanden.
 1 = Leicht und selten vorhanden.
 2 = Geringe Amplitude und ständig vorhanden. Oder mäßige Amplitude aber nur zeitweise vorhanden.
 3 = Mäßige Amplitude und meist vorhanden.
 4 = Große Amplitude und meist vorhanden.

Halte- und Aktionstremor:

re Arm _____/_____ li Arm _____/_____

re Bein _____/_____ li Bein _____/_____

- 0 = Nicht vorhanden.
 1 = Leicht, nur bei Willkürbewegungen vorhanden.
 2 = Mäßige Amplitude, nur bei Willkürbewegungen vorhanden.
 3 = Mäßige Amplitude, bei Willkürbewegungen und bei Halteinnervation vorhanden.
 4 = Große Amplitude, behindert beim Essen.

Rigor:

re Arm _____/_____ li Arm _____/_____

re Bein _____/_____ li Bein _____/_____

(beurteilt auf Grund passiver Bewegung der großen Gelenke, während der Patient entspannt sitzt. Das "Zahnradphänomen" wird vernachlässigt).

- 0 = Nicht vorhanden.
 1 = Leicht oder nur feststellbar, wenn durch spiegelbildliche oder ander Bewegungen provoziert.
 2 = Leichter bis mäßiger Rigor.
 3 = Starker Rigor, aber die Endstellung der Gelenke wird ohne Schwierigkeiten erreicht.
 4 = Schwerer Rigor, die Endstellung der Gelenke kann nur mit Schwierigkeiten erreicht werden.

Finger Tippen: re _____/_____ li _____/_____

Frequenz 15" re _____/_____ li _____/_____

(Der Patient tippt Zeigefinger und Daumen einer Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude aufeinander. Jede Hand wird einzeln geprüft.)

- 0 = Normal.
 1 = Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude.
 2 = Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich.
 3 = Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung.
 4 = Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden.

Handbewegungen: re _____/_____ li _____/_____

(Der Patient öffnet und schließt die Hand möglichst rasch und mit möglichst großer Amplitude. Jede Hand wird einzeln geprüft.)

- 0 = Normal.
 1 = Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude.
 2 = Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich.
 3 = Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung.
 4 = Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden.

Rasche Wendebewegung der Hände:

re _____/_____ li _____/_____

(Gleichzeitige Pronations/Supinations Bewegung beider Hände, waagrecht oder senkrecht, mit größt möglicher Amplitude.)

- 0 = Normal.
 1 = Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude.
 2 = Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich.
 3 = Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung.
 4 = Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden.

Bein-Beweglichkeit:

re _____/_____ li _____/_____

Frequenz 15" re _____/_____ li _____/_____

Der Patient tippt mit den Fersen rasch auf den Boden, wobei das ganze Bein angehoben wird. Die Amplitude der Bewegung sollte mindestens 10 cm betragen.)

- 0 = Normal
 1 = Leicht verlangsamt und/oder von verminderter Amplitude
 2 = Mäßig beeinträchtigt. Eindeutig vorzeitige Ermüdung. Gelegentlich Unterbrechung der Bewegung möglich.
 3 = Schwer beeinträchtigt. Häufiges Zögern beim Beginn oder Unterbrechung einer durchgeführten Bewegung.
 4 = Die Bewegung kann kaum durchgeführt werden

Von Stuhl aufstehen: ____/____

(Der Patient versucht sich von einem Holz- oder Metallstuhl mit gerader Lehne zu erheben, wobei die Arme auf der Brust verschränkt gehalten werden.)

0 = Normal.

1 = Langsam, benötigt eventuell mehr als einen Versuch.

2 = Stützt sich an den Armlehnen ab.

3 = Fällt leicht zurück, braucht möglicherweise mehr als einen Versuch, aber kann ohne Hilfe aufstehen.

4 = Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

Haltung: ____/____

0 = Normal aufrecht.

1 = Nicht ganz aufrecht, leicht gebeugt; könnte bei einem Älteren normal sein.

2 = Mäßig gebeugte Haltung, eindeutig pathologisch; eventuell leicht zur Seite geneigt.

3 = Stark gebeugte Haltung mit Kyphose; eventuell mäßig zu einer Seite geneigt.

4 = Ausgeprägte Flexion mit extrem abnormer Haltung.

Gang: ____/____

0 = Normal.

1 = Geht langsam, schlurft eventuell kleinschrittig, aber keine Starthemmung oder Propulsionstendenz.

2 = Gang erschwert, aber keine oder nur geringe Hilfe notwendig; Starthemmung, Kurzschrittigkeit oder Propulsionstendenz ist möglich.

3 = Schwere Gangstörung, Hilfe erforderlich.

4 = Gehen auch mit Hilfe unmöglich.

Haltungsstabilität: ____/____

(Reaktion auf einen plötzliches Rückwärtsziehen and den Schultern, während er mit offenen Augen und leicht gespreizten Beinen aufrecht steht. Der Patient ist darauf vorbereitet.)

0 = Normal.

1 = Retropulsion, fängt sich aber ohne Hilfe.

2 = Keine Ausgleichsbewegung, würde fallen, wenn nicht vom Untersucher aufgefangen.

3 = Sehr unsicher, verliert leicht spontan das Gleichgewicht

4 = Kann ohne Hilfe nicht stehen.

Bradykinese: ____/____

(Gesamteindruck aus Langsamkeit, Zögern, vermindertem Mitschwingen der Arme, geringer Bewegungsamplitude und allgemeiner Bewegungsverarmung)

0 = Nicht vorhanden.

1 = Minimale Verlangsamung, die Bewegungen erhalten dadurch einen überlegten Charakter; könnte bei manchen Älteren Menschen normal sein. Reduzierte Bewegungsamplitude ist möglich.

2 = Leichte Verlangsamung und Verarmung der Bewegung, die eindeutig pathologisch ist. Alternativ etwas verminderte Bewegungsamplitude.

3 = Mäßige Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung.

4 = Ausgeprägte Verlangsamung, Verarmung oder Amplitudenverminderung der Bewegung.

GESAMTSUMME: ____/____

9.2. AUFLÄRUNG UND EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG**PATIENTENAUFKLÄRUNGSBLATT**

zur klinischen Studie

“Effekt von Zink auf die Olfaktion und Motorik von Patienten mit Morbus Parkinson”

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen einer Parkinson-Krankheit, welche bei Ihnen diagnostiziert wurde, kann es zu unterschiedlichen Begleitsymptomen kommen. So wurde festgestellt, daß bereits früh im Verlauf der Erkrankung Riechstörungen auftreten können. Oft bemerken die Patienten das Vorliegen einer Riechstörung daran, daß das Essen weniger intensiv schmeckt als früher.

Vor kurzem wurde festgestellt, daß bei vielen Parkinson-Patienten ein Zinkmangel vorzuliegen scheint. Interessanterweise führt ein Zinkmangel in der Regel zu einer Herabsetzung der Geruchs- und auch der Geschmacksempfindung. Es ist also denkbar, daß eine Korrektur des Zinkhaushalts bei Parkinson-Patienten zu einer Besserung des Riechens führt.

In dieser Studie soll also vor allem untersucht werden, ob die Einnahme von Zink zu einer Besserung des Riechens führt. Zeitgleich sollen auch Untersuchungen durchgeführt werden, welche uns helfen sollen einzuschätzen, ob Zink zu einer Besserung der Parkinson-Krankheit im allgemeinen führt. Um den Effekt von Zink sicher beurteilen zu können, wird ausschließlich die Hälfte der teilnehmenden Patienten Zink erhalten. Die andere Hälfte an Patienten wird kein Zink einnehmen und somit als Kontrollgruppe dienen. Die Zuteilung der Patienten zu der jeweiligen Gruppe geschieht zufällig.

Im Rahmen dieser Studie werden Sie, falls Sie zu der Behandlungsgruppe gehören, gebeten, über einen Zeitraum von insgesamt 3 Monaten täglich 25 mg Zink einzunehmen. In der Regel führt diese Therapie zu keinen Nebenwirkungen. Bei höheren Dosen (d.h. 150 mg Zink/ Tag) können allerdings Kopfschmerzen, Müdigkeit, Übelkeit und in seltenen Fällen eine Beeinträchtigung des Immunsystems auftreten. Zudem sollte bei einer Therapie mit Zink der Kupferspiegel kontrolliert werden. Daher sollten Sie nicht an dieser Studie teilnehmen, wenn bei Ihnen eine schwerwiegende

Magen-Darm-Erkrankung, ein Immundefekt oder eine Störung des Kupferstoffwechsels bekannt sind.

Auch wenn Sie zu der Kontrollgruppe gehören, sollte für die Dauer der Studie die bereits eingenommene Antiparkinson-Medikation konstant gehalten werden, um eine Beeinflussung der erhobenen Daten durch Änderungen der Medikation zu vermeiden.

Im Rahmen einer Einschlußuntersuchung werden zunächst andere mögliche Ursachen einer Riechstörung ausgeschlossen und eine Riechtestung durchgeführt. Falls bei Ihnen eine Einschränkung des Riechvermögens vorliegt, können Sie in die Studie eingeschlossen und entweder der Behandlungs- oder der Kontrollgruppe zugeteilt werden.

Bei der Riechtestung werden Sie gebeten, an bestimmten Aromastoffen zu riechen und zu versuchen, diese zu identifizieren. Außerdem wird Ihre "Riechschwelle" und Ihre Fähigkeit getestet, verschiedene Aromastoffe auseinanderzuhalten. Ferner findet eine Befragung und körperliche Untersuchung sowie eine computergestützte Analyse hinsichtlich des Schweregrads Ihrer Bewegungsstörung statt: Für letztere erfolgt eine Aufzeichnung der Bewegungen mit dem Computer. Es werden kleine aktive Marker (Durchmesser x Höhe ca. 10 x 8 mm, Gewicht ca. 3 g) verwendet, die kurze Ultraschallimpulse aussenden. Diese Schallimpulse werden von drei räumlich getrennten Sensoren, die an einer Meßabnehmerplatte installiert sind, empfangen. Der Impuls eines Markers erreicht einen räumlich näheren Empfänger zeitlich früher als einen weiter entfernten. Mit Hilfe dieser Laufzeit-Differenzen können die Koordinaten der Marker im Raum berechnet werden, womit Rückschlüsse auf den Bewegungsablauf gezogen werden können. Die Marker werden mit einem doppelseitigem Klebeband an definierte Stellen der Hand und des Unterarms bzw. des Oberschenkels befestigt. Die Untersuchung wird im Sitzen auf einem Stuhl durchgeführt. Sie werden gebeten, eine Drehbewegung im Unterarm sowie Tappingbewegungen der Hand und des Zeigefingers sowie des Beines durchzuführen. Diese Bewegungen werden einige Male wiederholt und rechts und links durchgeführt.

Schließlich werden Ihnen 10 ml Blut abgenommen, um den Zink- und den Kupferspiegel zu bestimmen. Um zu untersuchen, ob bei Ihnen einen Zinkmangel vorliegt, werden Sie zudem gebeten, eine zinkhaltige Lösung in Ihrem Mund zu spülen und zu berichten, ob Sie einen metallischen Geschmack wahrnehmen. Wenn dieses nicht der Fall ist, liegt bei Ihnen wahrscheinlich ein Zinkmangel vor.

Schwerwiegende Folgen der geplanten Untersuchungen sind uns nicht bekannt. Da hypothetisch eine allergische Reaktion auf die Aromastoffe bei der Riechtestung nicht auszuschließen ist, sollten Sie allerdings nicht an der Studie teilnehmen, wenn bei Ihnen ein Asthma bronchiale oder eine andere allergische Erkrankung vorliegt. Bei der oben erwähnten Blutabnahme kann unter Umständen ein "blauer Fleck" an der Einstichstelle entstehen. Sehr selten kommt es im Rahmen einer Blutabnahme zu einer Infektion oder einer Ohnmacht.

Die Untersuchungen werden nach Ablauf von 3 Monaten wiederholt. Zusammenfassend stellt sich der Zeitplan der für Sie vorgesehenen Untersuchungen wie folgt dar:

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1. Termin: | Einschluß in Studie
körperliche und HNO-ärztliche Untersuchung und Riechtest
computergestützte Bewegungsanalyse
Blutabnahme und "Zink-Geschmackstest"
Einteilung in Behandlungs- oder Kontrollgruppe |
| 2. Termin:
(nach 3 Monaten) | körperliche Untersuchung und Riechtest
computergestützte Bewegungsanalyse
Blutabnahme und "Zink-Geschmackstest"
Ende der Studie |

Der Zeitaufwand beträgt pro Untersuchungstermin etwa 4 Stunden. Die Ihnen entstehenden Fahrtkosten werden von unserer Klinik erstattet. Die Daten werden in nicht-anonymisierter Form erhoben, unterliegen aber dem Datenschutz. Im Falle einer Publikation werden die Daten ausschließlich in anonymisierter Form veröffentlicht.

Selbstverständlich ist ein Abbruch der Studie jederzeit ohne die Angabe von Gründen möglich, ohne daß Ihnen hieraus irgendwelche Nachteile resultieren. Sollten Sie sich entscheiden, an der vorliegenden Studie teilnehmen zu wollen, unterschreiben Sie bitte die beiliegende Einwilligungserklärung. Wir würden uns über Ihr Interesse bzw. Ihre Teilnahme freuen und stehen Ihnen für Rückfragen jederzeit zur Verfügung. Bitte wenden Sie sich in der Klinik für Neurologie an Herrn Dr. Möller (Tel.: 06421-28-65338 oder 65200).

Prof. W.H. Oertel
Direktor der Klinik

Dr. C. Möller
Wiss. Ass.

Einwilligungserklärung

zur Studie

"Effekt von Zink auf die Olfaktion und Motorik von Patienten mit Morbus Parkinson"

Hiermit erkläre ich, _____, geboren am _____, mich damit einverstanden, an der Studie zur Untersuchung des Effekts von Zink auf das Geruchsvermögen und die Motorik bei Patienten mit Morbus Parkinson teilzunehmen. Ich bestätige außerdem, daß ich über die Durchführung der Untersuchung und die Kontraindikationen aufgeklärt worden bin. Das Aufklärungsblatt wurde mir ausgehändigt.

Über mein Recht, die Teilnahme oder eine laufende Untersuchung zu jedem Zeitpunkt ohne Angabe von Gründen abbrechen zu können, bin ich unterrichtet worden. Es bestand zudem ausreichend Gelegenheit, mich mit dem ausgehändigten Informationsmaterial vertraut zu machen und Rückfragen zu stellen.

Marburg, den _____

Unterschrift des Probanden

Unterschrift des aufklärenden Arztes

9.3. EINSCHLUSS- UND ABSCHLUSSBOGEN

ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE KLINIK FÜR NEUROLOGIE MIT POLIKLINIK

Klinik für Neurologie, Prof. Dr. W.H. Oertel, 35033 Marburg

Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel

Hausanschrift: Rudolf-Bultmann-Str. 8,
35039 Marburg (Ortenberg)

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon: (0 64 21) 28 65200

Durchwahl: (0 64 21) 28 6

Telefax: (0 64 21) 28 67055

Internet www.med.uni-marburg.de

E-Mail: neurologie@mail.uni-marburg.de

Bearbeiter: CM

Datum:

N/ –

Patientenerhebungsbogen zur Studie (bei Einschluß)

Datum:

"Effekt von Zink auf die Olfaktion und Motorik von Patienten mit Morbus Parkinson"

Demographische Daten des Patienten (Etikett):

Einschlußkriterien:

- | | | | |
|--|----|------|------------|
| 1. Alter ≥ 56 Jahre | ja | nein | |
| 2. Hoehn- und Yahr-Stadium 1-3 | ja | nein | (s. unten) |
| 3. UPDRS Teil III im "On" < 40 | ja | nein | (s. unten) |
| 4. Hyposmie (2 von 3 Kriterien) | | | (s. unten) |
| <i>Identifikation < 11 (bds.)</i> | ja | nein | |
| <i>Diskrimination < 8 (rechts)</i> | ja | nein | |
| <i>Riechschwelle < 5 (rechts)</i> | ja | nein | |
| 5. Body mass index 16-40 kg/m ² | ja | nein | |
| 6. Fähigkeit, der Studie zu folgen | ja | nein | |
| 7. Einwilligungserklärung | ja | nein | |

Ausschlußkriterien:

keine ausreichende Kontrazeption	ja	nein
nicht-idiopathisches Parkinson-Syndrom	ja	nein
kognitive Beeinträchtigung	ja	nein
schwerwiegende Vorerkrankungen		
<i>Magen- oder Duodenalulcera</i>	ja	nein
<i>Pankreatitis</i>	ja	nein
<i>M. Crohn / Colitis ulcerosa</i>	ja	nein
<i>HIV</i>	ja	nein
<i>Diabetes mellitus</i>	ja	nein
Störung des Kupferstoffwechsels	ja	nein
Geruchsstörung bei		(s. unten)
<i>Z.n. Infektion des oberen Respirationstrakts</i>	ja	nein
<i>Z.n. schwerem Schädel-Hirn-Trauma</i>	ja	nein
<i>akuter Obstruktion der oberen Nasenwege</i>	ja	nein
<i>anderen Krankheiten</i>	ja	nein
Allergische Diathese	ja	nein
Medikation konstant zu halten?	ja	nein

Aktuelle Medikation:

Riechtest: siehe dort

H&Y und UPDRS: siehe dort

ZEBRIS-Parameter:

Zink- und Kupferspiegel: s. Labor

Zink-Tally-Test:

- 1=kein metallischer Geschmack
- 2=Geschmack nicht direkt metallisch
- 3=eindeutig metallischer Geschmack
- 4=starker eindrucklicher metallischer Geschmack

HNO-ärztliche Eingangsuntersuchung:

unauffällig pathologisch nicht durchgeführt

Randomisierung:

Behandlungsgruppe Kontrollgruppe

**ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE
KLINIK FÜR NEUROLOGIE MIT POLIKLINIK**

Klinik für Neurologie, Prof. Dr. W.H. Oertel, 35033 Marburg

Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel

Hausanschrift: Rudolf-Bultmann-Str. 8,
35039 Marburg (Ortenberg)

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon: (0 64 21) 28 65200

Durchwahl: (0 64 21) 28 6

Telefax: (0 64 21) 28 67055

Internet www.med.uni-marburg.de

E-Mail: neurologie@mail.uni-marburg.de

Bearbeiter: CM

Datum:

N/ –

Patientenerhebungsbogen zur Studie (bei Abschluß)

Datum:

**"Effekt von Zink auf die Olfaktion und Motorik von Patienten mit Morbus
Parkinson"**

Demographische Daten des Patienten (Etikett):

Änderung der Medikation:

Nebenwirkungen:

Riechtest: siehe dort

H&Y und UPDRS: siehe dort

ZEBRIS-Parameter:

Zink- und Kupferspiegel: s. Labor

Zink-Tally-Test:

- 1=kein metallischer Geschmack
- 2=Geschmack nicht direkt metallisch
- 3=eindeutig metallischer Geschmack
- 4=starker eindrücklicher metallischer Geschmack

9.4. SNIFFIN' STICKS-TESTBOGEN

Sniffin' Sticks
RIECHTEST

Datum, Uhrzeit _____ , _____

Name _____ Alter _____ Geschlecht ☐ m ☐ wBeruf _____ Rauchen ☐ Ja ☐ Nein

Diagnose, Anamnese

Medikamente

Der Patient bewertet die eigene Geruchssensibilität als

unauffällig ☐vermindert ☐erhöht ☐**Ergebnisse - Screening 12***Riechen* links rechts beidseits*Normwerte:*

18-50 J.:

51-80 J.:

18-50 J.:

51-80 J.:

Normwerte liegen
noch nicht vor

*Sniffin' Sticks***RIECHTEST**

Datum, Uhrzeit _____ , _____

Name _____ Alter _____ Geschlecht ☐ m ☐ w**Schwelle - Erweiterter Test****linksseitige Testung**

Verd.							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							

rechtsseitige Testung

Verd.							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							

Ergebnisse☐ links☐ rechts**beidseitige Testung**

Verd.							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							

Ergebnis☐ beidseits

*Sniffin' Sticks***RIECHTEST**

Datum, Uhrzeit _____ , _____

Name _____ Alter _____ Geschlecht ☐ m ☐ w**Diskrimination - Erweiterter Test****linksseitige Testung**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün																
Blau																

rechtsseitige Testung

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün																
Blau																

Ergebnisse (Summe der korrekten Diskriminationen*) links rechts**beidseitige Testung**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Rot																
Grün																
Blau																

Ergebnis (Summe der korrekten Diskriminationen*) beidseits

* grün ist korrekt

Sniffin' Sticks

RIECHTEST

Datum, Uhrzeit _____ , _____

Name _____ Alter _____ Geschlecht ☐ m ☐ w

Identifikation - Screening 12

linksseitige Testung

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuß	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit

7	Lakritz	Gummi	Kaugummi	Kekse
8	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
9	Gewürzn.	Pfeffer	Zimt	Senf
10	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
11	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
12	Brot	Fisch	Käse	Schinken

rechtsseitige Testung

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuß	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit

7	Lakritz	Gummi	Kaugummi	Kekse
8	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
9	Gewürzn.	Pfeffer	Zimt	Senf
10	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
11	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
12	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Ergebnisse (Summe der korrekten Identifikationen)

 links rechts

beidseitige Testung

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuß	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit

7	Lakritz	Gummi	Kaugummi	Kekse
8	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
9	Gewürzn.	Pfeffer	Zimt	Senf
10	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
11	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
12	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Ergebnis (Summe der korrekten Identifikationen)

 beidseits

Sniffin' Sticks 1

RIECHTEST

Identifikation Screening 12

- ORANGE
- BROMBEERE
- ERDBEERE
- ANANAS

Sniffin' Sticks 2

RIECHTEST

Identifikation Screening 12

- RAUCH
- KLEBSTOFF
- SCHUHLEDER
- GRAS

Sniffin' Sticks 3

RIECHTEST

Identifikation Screening 12

- HONIG
- VANILLE
- SCHOKOLADE
- ZIMT

Sniffin' Sticks 4

RIECHTEST

Identifikation Screening 12

- SCHNITTLAUCH
- PFEFFERMINZ
- FICHTE
- ZWIEBEL

Sniffin' Sticks 5

RIECHTEST

Identifikation Screening 12

- KOKOS
- BANANE
- WALNUß
- KIRSCHKE

Sniffin' Sticks 6

RIECHTEST

Identifikation Screening 12

- PFIRSICH
- APFEL
- ZITRONE
- GRAPEFRUIT

Sniffin' Sticks 7

RIECHTEST

Identifikation Screening 12

- LAKRITZ
- GUMMIBÄR
- KAUGUMMI
- KEKSE

Sniffin' Sticks 8

RIECHTEST

Identifikation Screening 12

- ZIGARETTE
- KAFFEE
- WEIN
- KERZENRAUCH

Sniffin' Sticks 9

RIECHTEST

Identifikation Screening 12

- GEWÜRZNELKE
- ZIMT
- PFEFFER
- SENF

Sniffin' Sticks 10

RIECHTEST

Identifikation Screening 12

- BIRNE
- PFIRSICH
- PFLAUME
- ANANAS

Sniffin' Sticks 11

RIECHTEST

Identifikation Screening 12

- KAMILLE
- ROSE
- HIMBEERE
- KIRSCHKE

Sniffin' Sticks 12

RIECHTEST

Identifikation Screening 12

- BROT
- KÄSE
- FISCH
- SCHINKEN

Sniffin' Sticks

AUFLÖSUNGEN



Identifikation - Screening 12

1	Orange	Brombeere	Erdbeere	Ananas
2	Rauch	Klebstoff	Schuhleder	Gras
3	Honig	Vanille	Schokolade	Zimt
4	Schnittlauch	Pfefferminz	Fichte	Zwiebel
5	Kokos	Banane	Walnuß	Kirsche
6	Pfirsich	Apfel	Zitrone	Grapefruit

7	Lakritz	Gummi	Kaugummi	Kekse
8	Zigarette	Kaffee	Wein	Kerzenrauch
9	Gewürzn.	Pfeffer	Zimt	Senf
10	Birne	Pflaume	Pfirsich	Ananas
11	Kamille	Himbeere	Rose	Kirsche
12	Brot	Fisch	Käse	Schinken

Die hellen Felder sind die tatsächlich enthaltenen Gerüche



9.5. HNO-UNTERSUCHUNGSBOGEN

**ZENTRUM FÜR NERVENHEILKUNDE
KLINIK FÜR NEUROLOGIE MIT POLIKLINIK**

Klinik für Neurologie, Prof. Dr. W.H. Oertel, 35033 Marburg

Direktor: Prof. Dr. W.H. Oertel

Hausanschrift: Rudolf-Bultmann-Str. 8,
35039 Marburg (Ortenberg)

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon: (0 64 21) 28 65200

Durchwahl: (0 64 21) 28 6

Telefax: (0 64 21) 28 67055

Internet www.med.uni-marburg.de

E-Mail: neurologie@mail.uni-marburg.de

Bearbeiter: CM

Datum:

Termin und Untersucher:

**HNO-Eingangsuntersuchung zum Ausschluß HNO-ärztlicher Ursachen
einer Hyposmie zur Studie:**

**"Effekt von Zink auf die Olfaktion und Motorik von Patienten mit Morbus
Parkinson"**

Demographische Daten des Patienten (Etikett):

Befund der klinischen HNO-ärztlichen Untersuchung (Rhinoskopie):

Unterschrift

9.6. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren

- in Marburg:

Achilles, Amon, Arnold, Aumüller, Aziz, Barth, Basler, Bauer, Baum, Beato, Becker, Berendes, Berger, Berndt, Bernhardt, Bertalanffy, Bien, Brilla, Cetin, Czubayko, Daut, Diedrich, Dodel, Donner-Banzhoff, Eilers, Effendy, Eisele, Elsässer, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Friedrich, Fruhstorfer, Gemsa, Geus, Göke, Görg, Gotzen, Graul, Grimm, Griss, Grundner, Gudermann, Hackenberg, Hamer, Happel, Hasilik, Heeg, Heidenreich, Hellinger, Hellwig, Hemmer, Hess, Herzum, Heufelder, Hildebrandt, Hofmann, Huffmann, Jacob, Joseph, Jungclas, Kaffarnik, Kalder, Karlson, Kern, Kleine, Klenk, Klose, Klaus, Knoll, Koranzky, Köhler, Koolmann, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kühnert, Kuhn, Kuni, Lammel, Lang, Lange, Lauer, Lehmann, Legrum, Lengsfeld, Lennartz, Lill, Lippert, Liss, Löffler, Lohoff, Lorenz, Lotzmann, Kudwig, Lührs, Lütcke, Maier, Maisch, Mann, Mattejat, Mennel, Möller, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Neubauer, Neurath, Niemeyer, Nies, Niessing, Noll, Nüsing, Oepen, Oertel, Penzel, Peter, Petermann, Pieper, Pfeiffer, Pohlen, Radsack, Remschmidt, Renz, Richter, Roeper, Rosemann, Rosenow, Rothmund, Rupec, Rupp, Schachtschabel, Schäfer, Schepelmann, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnabel, Schneider, Schreiber, Schueffel, Schuermann, Schumacher, Schulz, Schwarz, Seifart, Seitz, Seyberth, Slenczka, Sommer, Stachniss, Steiniger, Stiletto, Stinner, Stempel, Sturp, Sure, Suske, Thomas, Vedder, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Weber, Weihe, Werner, Wesemann, Westermann, Wichert v., Wiegandt, Wilke, Wirth, Wolf, Wulf, Zielke, Zwioerek.

- in Hong Kong:

Au, Cheng, Chow, Chu, Ho, Fan, Lin, Liu, Lo, Lu, Luk, Patil, Poon, Saing, Tam, Wei, Wong, Yuen.

- in Bern:

Ferrari, Frey, Huynh-Do, Mohaupt, Ühlinger, Vogt.

9.7. DANKSAGUNG

An erster Stelle sei Herrn Prof. Dr. W. H. Oertel gedankt für die Übernahme und Betreuung meiner thematischen Fragestellung.

Weiterhin bedanke ich mich sehr herzlich bei Herrn Dr. J.C. Möller für die wertvolle fachliche Betreuung bei der Anfertigung dieser Dissertation, für die organisatorische und persönliche Einbindung und für die unermüdliche Unterstützung und Geduld, die er mir zukommen ließ.

Herrn Dr. Matthias Mrowka danke ich für die Einführung in die Technik der dreidimensionalen Bewegungsanalyse sowie für seine äußerst hilfreiche Mitarbeit bei der Auswertung der Daten.

Ein besonderes Dankeschön geht an Frau Dr. Janine Reis für die statistische Auswertung, für die konstruktive Kritik bei der sorgfältigen Durchsicht des Manuskriptes und ihre freundschaftliche Unterstützung. In vielen anregenden und motivierenden Diskussionen hat sie mir geholfen, Unwegbarkeiten zu überwinden und Lösungen zu finden.

Ein großer Dank gilt der gesamten Arbeitsgruppe für Bewegungsstörungen sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Poliklinik des Medizinischen Zentrums für Nervenheilkunde für das außerordentlich angenehme Arbeitsklima und ihre stete Bereitschaft zur Hilfe.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Werner und den Kolleginnen und Kollegen des Zentrums für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde bedanken, die die konsiliarische Untersuchung der an der Studie beteiligten Patientinnen und Patienten durchführten.

Allen an dieser Studie teilnehmenden Patienten gebührt ein herzliches Dankeschön, da ohne ihre Bereitschaft, an wissenschaftlicher Forschung mitzuwirken, diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ein sehr herzlicher Dank gilt meinen Eltern und meiner Familie, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein riesengroßes Dankeschön gebührt Christian Worm, der mir jederzeit Unterstützung und Hilfe bei allen computertechnischen Fragen und Problemen zuteil werden ließ und der sich letztendlich auch für die Drucklegung verantwortlich zeigte.

Abschließend möchte ich mich bei Martina Neitzke und Jörg Sommer für ihre unschätzbare Hilfe bei der Erstellung dieser Arbeit bedanken. Ohne ihr Verständnis, ihre Geduld und ihre unermüdliche Motivation wäre diese Arbeit wohl nicht zustande gekommen.

10. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

„Effekt von Zink auf die Olfaktion und Motorik von Patienten mit Morbus Parkinson“

in der Abteilung für Neurologie im Medizinischen Zentrum für Nervenheilkunde der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. W.H. Oertel mit Unterstützung durch Herrn Dr. J.C. Möller ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift

11. LEBENSLAUF

06.07.1976	Geburt als erstes Kind von Susanne Mara Seifert, geb. Siebert und Berthold Manfred Krug in Kassel
08/1983-07/1987	Grundschule am Langenberg, 34225 Baunatal
08/1987-06/1996	Wilhelmsgymnasium, 34131 Kassel
06/1996	Abitur
10/1996-06/2003	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
09/1998	Ärztliche Vorprüfung
03/2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04/2002-03/2003	Praktisches Jahr <ul style="list-style-type: none">• Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsfrauenklinik der Philipps-Universität Marburg• Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universitätsklinik der Philipps-Universität Marburg• Department of Surgery, Queen-Mary-Hospital, University of Hong Kong, China• Abteilung für Nephrologie/Hypertonie, Inselspital, Universitätsklinik Bern, Schweiz
06/2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
11/2003-10/2004	Ärztin im Praktikum Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kreiskrankenhaus Wittgenstein, 57319 Bad Berleburg
seit 10/2004	Assistenzärztin Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe, Kreiskrankenhaus Wittgenstein, 57319 Bad Berleburg